

AVISO DE NOTIFICACION
CORREO CERTIFICADO
Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Radicación : 5-91339- -7-0 Fecha: 2008-09-22 08:50:38
Trámite : 11 PATENTE I Y II
Evento : 379 FASE NACIONAL II
Actuación : 432 COMUNICACIÓN ADM
Destinatario : CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA Folios 1

Señor (a) (es)
CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA
CALLE 100 NO. 8 A-37 WORLD TRADE CENTER TORRE A PISO 10
BOGOTÁ D.C.

Referencia RESOLUCION : 34964
Fecha : 19/09/2008
Expediente : 5-91339
Trámite : 11 PCT-PATENTE DE INVENCIÓN CAPITULOS I Y II
Evento : 379 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO II
Actuación : 432 COMUNICACION ACTO ADMINISTRATIVO

Comedidamente le solicito presentarse a este Despacho ubicado en la Carrera 13 No. 27 - 00 Piso Quinto (5), de la ciudad de Bogotá D.C., dentro del término de cinco (5) días hábiles contados a partir del envío de la presente citación, en horario de 8:00 a.m. a 4:30 p.m. jornada continua, con el fin de notificarle personalmente el contenido de la resolución de la referencia proferida dentro del expediente tramitado con el número de radicación citado en el asunto.

De no hacerse presente en el término indicado anteriormente, la providencia en mención se notificará por edicto, el cual se fijará por el término de diez (10) días en el Centro de Documentación e Información.

Para su comodidad el texto completo de la resolución se encontrará disponible en la página web de la Entidad desde el día hábil siguiente al de su notificación, la cual podrá ser consultada desde un computador con acceso a Internet, en la página www.sic.gov.co, con el número de resolución a través de la opción servicios en línea - caracter general - consulta actos administrativos.

Secretaría General
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Al contestar favor Indique el número de radicación consignado en el sticker

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Cra 50 No. 26-55 Int 2 PBX: 3820840
Fax: 3 82 26 95 3 50 52 20, Línea 018000 910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION N° 3 4 9 6 4

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. PCT/05-91339

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el artículo
4, numeral 5 del decreto 2153 de 1992, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 09 de septiembre del 2005 bajo el número 05091339, se presentó la solicitud de patente de invención titulada "MAQUINA AUTOMATIZADA DE BANCA DISPENSADORA DE EFECTIVO CON CAPACIDADES MEJORADAS DE RETENCION DE TARJETAS Y METODO", para los efectos de que se dé comienzo a la fase nacional, en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT).

SEGUNDO: Que efectuado el examen de forma en cuanto a los requisitos que debe llenar la solicitud y cumplidas las exigencias legales, se ordenó publicar el extracto sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que: *"Si la oficina nacional competente encontrara que la invención no es patentable o que no cumple con alguno de los requisitos establecidos en esta Decisión para la concesión de la patente, lo notificará al solicitante. Este deberá responder a la notificación dentro del plazo de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación. Este plazo podrá ser prorrogado por una sola vez por un período de treinta días adicionales.(...) Si el solicitante no respondiera a la notificación dentro del plazo señalado, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, la oficina nacional competente denegará la patente"*.

CUARTO: Que realizado el examen de fondo, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico visibles a folios 192 a 196 del cuaderno administrativo, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente. Frente a dicho requerimiento se solicitó una prórroga, sin embargo, una vez vencido el término no hubo pronunciamiento alguno por parte del mismo, por lo cual es procedente negar el privilegio de patente solicitado con fundamento en lo dispuesto en el artículo 45 de la Decisión 486.

RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO: Negar el privilegio de patente de invención para la solicitud

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION N° 3 4 9 6 4

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. PCT/05-91339

correspondiente a "MAQUINA AUTOMATIZADA DE BANCA DISPENSADORA DE EFECTIVO CON CAPACIDADES MEJORADAS DE RETENCION DE TARJETAS Y METODO", que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT).

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución al doctor Carlos Reinaldo Olarte García, o a quien haga sus veces, en su calidad de apoderado de Diebold, Incorporated., entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición interpuesto ante el Superintendente de Industria y Comercio, al momento de la notificación o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C., a los 19 SET. 2008

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


GUSTAVO VALBUENA QUINONES

Doctor
CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA
Calle 100 N° 8 A – 37, Piso 10.
World Trade Center – Torre A.
Bogotá D.C.

202021

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION **Nº 3 4 9 6 4**

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. PCT/05-91339

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el artículo
4, numeral 5 del decreto 2153 de 1992, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 09 de septiembre del 2005 bajo el número 05091339, se presentó la solicitud de patente de invención titulada "MAQUINA AUTOMATIZADA DE BANCA DISPENSADORA DE EFECTIVO CON CAPACIDADES MEJORADAS DE RETENCION DE TARJETAS Y METODO", para los efectos de que se dé comienzo a la fase nacional, en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT).

SEGUNDO: Que efectuado el examen de forma en cuanto a los requisitos que debe llenar la solicitud y cumplidas las exigencias legales, se ordenó publicar el extracto sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que: *"Si la oficina nacional competente encontrara que la invención no es patentable o que no cumple con alguno de los requisitos establecidos en esta Decisión para la concesión de la patente, lo notificará al solicitante. Este deberá responder a la notificación dentro del plazo de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación. Este plazo podrá ser prorrogado por una sola vez por un período de treinta días adicionales.(...) Si el solicitante no respondiera a la notificación dentro del plazo señalado, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, la oficina nacional competente denegará la patente"*.

CUARTO: Que realizado el examen de fondo, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico visibles a folios 192 a 196 del cuaderno administrativo, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente. Frente a dicho requerimiento se solicitó una prórroga, sin embargo, una vez vencido el término no hubo pronunciamiento alguno por parte del mismo, por lo cual es procedente negar el privilegio de patente solicitado con fundamento en lo dispuesto en el artículo 45 de la Decisión 486.

RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO: Negar el privilegio de patente de invención para la solicitud

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION Nº 3 4 9 6 4

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. PCT/05-91339

correspondiente a "MAQUINA AUTOMATIZADA DE BANCA DISPENSADORA DE EFECTIVO CON CAPACIDADES MEJORADAS DE RETENCION DE TARJETAS Y METODO", que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT).

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución al doctor Carlos Reinaldo Olarte García, o a quien haga sus veces, en su calidad de apoderado de Diebold, Incorporated., entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición interpuesto ante el Superintendente de Industria y Comercio, al momento de la notificación o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C., a los 19 SET. 2008

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


GUSTAVO VALBUENA QUIÑONES

Doctor
CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA
Calle 100 N° 8 A – 37, Piso 10.
World Trade Center – Torre A.
Bogotá D.C.

202021

tó durante 3 h a temperatura ambiente antes de inactivar con bicarbonato de sodio acuoso al 10% (con la adición de 20 ml de cloruro de metileno). La mezcla de reacción se extrajo con tres partes de 10 ml de cloruro de metileno de reciente aportación. Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de sodio anhidro) y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite viscoso (2,21 g, 90%). El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H RMN de diagnóstico (400 MHz, CDCl_3) 5,15 ppm.

Etapas

Procedimiento general

Una mezcla de reacción que consistía en el compuesto del título de mesilato de la etapa previa (0,03 mmol, 14,2 mg) y una amina apropiada (0,12 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se agitó en un vial de 2 dracmas a 90°C durante 12 horas. Después de enfriar, el disolvente se separó y el residuo se disolvió en 1,8 ml de DMSO y se filtró a través de un dispositivo 0,45 MM Nylon Acrodisc en viales de HPLC de 12 x 32 mm para una purificación.

En los Ejemplos 41-52 los compuestos del título se prepararon usando el procedimiento general del Ejemplo 40, Etapa 5, con Waters Symmetry (C18 , μM , 30x150, flujo 20 ml /minuto, 0,1% de TFA/ CHCN). El material de partida es indicado para cada ejemplo:

Ejemplo 41

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetil]-tiazol-2-ilamina

Material de partida: 2-amino-tiazol y el mesilato de la Etapa 4. TR = 8,50 minutos. MS m/z 476,2.

Ejemplo 42

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetil]-(3-metil-piridin-4-il)amina

Material de partida: 4-amino-piridina. TR = 8,58 minutos. MS m/z 484,3.

Ejemplo 43

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetil]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina

Material de partida: 5-metil-2-amino-pirazol. TR = 8,56 minutos. MS m/z 473,3.

Ejemplo 44

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetil]-(5-metil-piridin-2-il)-amina

Material de partida: 5-metil-2-amino-piridina. TR = 8,66 minutos. MS m/z 484,3.

Ejemplo 45

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetil]-(1H-pirazol-3-il)-amina

Material de partida: 3-amino-pirazol. TR = 8,60 minutos. MS m/z 459,2.

Ejemplo 46

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetil]-(6-metil-piridin-2-il)-amina

Material de partida: 6-metil-2-aminopiridina. TR = 8,75 minutos. MS m/z 484,3.

5

Ejemplo 47

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetil]-piridin-2-ilamina

Material de partida: 2-aminopiridina. TR = 8,50 minutos. MS m/z 470,2.

Ejemplo 48

10

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetil]ciclopropilmetilamina

Material de partida: aminometil-ciclopropano. TR = 8,65 minutos. MS m/z 447,3.

Ejemplo 49

15

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetil]-(2-morfolin-4-iletil)-amina

Material de partida: 2-(4-morfolino)etilamina. TR = 8,17 minutos. MS m/z 506,3.

Ejemplo 50

20

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetil]-pirimidin-4-ilamina

Material de partida: 4-amino-pirazina. TR = 8,40 minutos. MS m/z 471,2.

Ejemplo 51

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetil]-(6-metoxi-piridin-3-il)-amina

Material de partida: 6-metoxi-3-amino-piridina. TR = 8,88 minutos. MS m/z 500,3.

25

Ejemplo 52

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetil]-(2-pirrolidin-1-iletil)-amina

Material de partida: 2-pirrolidino-etilamina. TR = 8,16 minutos. MS m/z 490,3.

Ejemplo 53

30

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-dietilamina

Etapas 1

35

Se disolvieron (octahidro-quinazolin-3-il)-metanol (5,42 g, 26,2 mmol), 1,8-diazabíciclo[5.4.0]undec-7-eno (12,9 ml, 85 mmol) y 3-cloro-benzo[d]isoxazol (5,54 mg, 32,3 mmol) en piridina (16 ml) y seguidamente se calentó (110°C) con agitación durante 18 horas. Se añadieron bicarbonato de sodio acuoso al 10% y cloruro de metileno (250 ml de cada uno) y la mezcla se agitó vigorosamente. La fase acuosa se volvió a extraer seguidamente con tres partes de 100 ml de cloruro de metileno de reciente aportación. Los extractos orgánicos combinados se

706
255 46

secaron (sulfato de sodio anhidro) y se concentraron a vacío hasta dar un sólido amorfo (4,88 g). Una cromatografía rápida de la muestra completa (gel de sílice, malla de 47-61 micrómetros; elución con metanol/cloruro de metileno = 6,94 en volumen) proporcionó (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (3,46 g, 43% de rendimiento) en forma de un sólido amorfo. MS m/z 306 (M+1).

A una solución de 2-cloro-5-(clorometil)piridina (0,28 g, 1,7 mmol) en 3 ml de acetonitrilo seco se añaden 0,36 ml (3,46 mmol) de dietilamina seguida de 240 mg (1,73 mmol) de carbonato de potasio. La reacción se calienta a 80°C durante 20 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se inactiva con 5 ml de agua, se extrae tres veces con cloruro de metileno y se seca sobre sulfato de sodio. La concentración del disolvente proporcionó un aceite que se purificó por cromatografía de gel de sílice para proporcionar 290 mg (85% de rendimiento) de 1-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-dietilamina. ¹H RMN de diagnóstico (400 MHz, CDCl₃) 1,01-1,15 (m, 6H), 2,35-2,50 (m, 4H), 3,45-3,65 (m, 2H), 7,30 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 8,31 (d, 1H, J = 2,1 Hz); MS 199,2 (M+H).

A (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (336 mg, 1,17 mmol) se añaden 6 ml de tetrahidrofurano y seguidamente 1,46 ml de una solución 1,0 M de terc-butoxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade 1-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-dietilamina (290 mg, 1,46 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 2 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título, 98 mg (22% de rendimiento). ¹³C RMN de diagnóstico (100 MHz, CDCl₃) 11,8, 27,2, 29,2, 36,3, 46,6, 48,5, 53,9, 54,2, 54,4, 59,0, 6,4, 68,9, 110,7, 110,9, 116,4, 122,4, 122,5, 127,7, 129,7, 40,0, 146,9, 161,3, 163,3, 164,2. MS m/z 405,4 (M+1).

Ejemplo 54

(7R,9aS)-trans-1-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-pirrolidin-3-ol

A una solución de 2-cloro-5-(clorometil)piridina (1,0 g, 6,2 mmol) en 10 ml de acetonitrilo seco se añaden 1,03 ml (12,4 mmol) de (S)-3-hidroxi-pirrolidina seguida de 858 mg (6,2 mmol) de carbonato de potasio. La reacción se calienta a 80°C durante 2 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se inactiva con 20 ml de agua, se extrae tres veces con cloruro de metileno y se seca sobre sulfato de sodio. La concentración del disolvente proporcionó un aceite que se purificó por cromatografía de gel de sílice para proporcionar 900 mg (68% de rendimiento) de (S)-1-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-pirrolidin-3-ol. ¹³C RMN de diagnóstico (100 MHz, CDCl₃) 35,1, 52,5, 56,7, 63,0, 71,4, 124,2, 133,4, 139,6, 149,9, 150,4; MS 213,2 (M+H).

A (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (193 mg, 0,67 mmol) preparado como en la Etapa 1 del Ejemplo 53 se añaden 2,5 ml de tetrahidrofurano seguidos de 0,66 ml de una solución 1,0 M de terc-butoxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade (S)-1-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-pirrolidin-3-ol

254
259 47

(140 mg, 0,66 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 2 h y se inactiva con 5 ml de agua y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título, 52 mg (17% de rendimiento). C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$) 27,1, 29,1, 35,1, 48,4, 52,4, 53,9, 54,4, 56,9, 59,0, 60,3, 62,8, 68-9, 71,3, 110,7, 111,0, 116,3, 122,3, 122,5, 126,9, 129,7, 139,9, 146,8, 161,2, 163,4, 164,1, MS m/z 464,5 (M+1).

Ejemplo 55

(7R,9aS)-trans-1-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-pirrolidin-3-ol

A una solución de 2-cloro-5-(clorometil)piridina (1,0 g, 6,3 mmol) en 10 ml de acetonitrilo seco se añaden 1,05 ml (12,6 mmol) de (R)-3-hidroxi-pirrolidina seguida de 858 mg (6,2 mmol) de carbonato de potasio. La reacción se calienta a 80°C durante 2 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se inactiva con 20 ml de agua, se extrae tres veces con cloruro de metileno y se seca sobre sulfato de sodio. La concentración del disolvente proporcionó un aceite que se purificó por cromatografía de gel de sílice para proporcionar 1,03 g (75% de rendimiento) de (R)-1-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-pirrolidin-3-ol. C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$) 35,1, 52,5, 56,7, 63,0, 71,4, 124,2, 133,4, 139,6, 149,9, 150,4; MS 213,2 (M+H).

A (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]metanol (189 g, 0,66 mmol) preparado en la Etapa 1 del Ejemplo 53 se añaden 2,5 ml de tetrahydrofurano seguido de 0,65 ml de una solución 1,0 M de terc-butóxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade (R)-1-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-pirrolidin-3-ol (138 mg, 0,65 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 2 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía de gel de sílice para proporcionar 40 mg del compuesto del título (13% de rendimiento). C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$) 27,1, 29,1, 35,1, 48,4, 52,4, 53,9, 54,4, 56,9, 59,0, 60,3, 62,8, 68,9, 71,3, 110,7, 111,0, 116,3, 122,3, 122,5, 126,9, 129,7, 139,9, 146,8, 161,2, 163,4, 164,1, MS m/z 464,5 (M+1).

Ejemplo 56

(7S,9aS)-cis-7-(5-azetidin-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

A una solución de 2-cloro-5-(clorometil)piridina (0,34 g, 2,1 mmol) en 4 ml de acetonitrilo seco se añaden 389 mg (4,14 mmol) de hidrocloreuro de azetidina seguidos de 572 mg (4,14 mmol) de carbonato de potasio. La reacción se calienta a 80°C durante 3 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se inactiva con 5 ml de agua, se extrae tres veces con cloruro de metileno y se seca sobre sulfato de sodio. La concentración del disolvente proporcionó un aceite que se purificó por cromatografía de gel de sílice para proporcionar 200 mg (53% de rendimiento) de 1-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)azetidina. H^1 RMN de diagnóstico (400 MHz, $CDCl_3$) 2,06-2,14 (m, 2H), 3,23 (t,

255 248

4H, J = 7,0 Hz), 3,55 (s, 2H), 7,27 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,61 (dd, 1H, J = 8,3 y 2,5 Hz), 8,26 (d, 1H, J = 2,5 Hz); MS 183,2 (M+H).

A (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (255 mg, 0,88 mmol) preparado como en la Etapa 1 del Ejemplo 53 se añaden 2,5 ml de tetrahydrofurano seguidos de 1,10 ml de una solución 1,0 M de terc-butoxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade 1-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-azetidina (200 mg, 1,10 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 5 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 157 mg del compuesto del título (41% de rendimiento). C¹³ RMN de diagnóstico (100 MHz, CDCl₃) 17,7, 25,0, 25,2, 33,5, 48,4, 53,8, 54,4, 55,1, 56,7, 60,6, 60,7, 66,9, 110,6, 110,9, 116,4, 122,4, 122,5, 126,4, 129,6, 139,5, 146,7, 161,3, 163,7, 164,1. MS m/z 434,5 (M+1).

Ejemplo 57

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-(2-metoxi-etil)-metilamina

A una solución de 2-cloro-5-(clorometil)piridina (384 mg, 2,37 mmol) en 4 ml de acetonitrilo seco se añaden 0,51 ml (4,74 mmol) de 1-metil-2-metoxietilamina seguidos de 328 mg (2,37 mmol) de carbonato de potasio. La reacción se calienta a 80°C durante 3 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se inactiva con 5 ml de agua, se extrae tres veces con cloruro de metileno y se seca sobre sulfato de sodio. La concentración del disolvente proporcionó un aceite que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 395 mg (78% de rendimiento) de (6-cloro-piridin-3-ilmetil)-(2-metoxietil)-metilamina. H¹ RMN de diagnóstico (400 MHz, CDCl₃) 2,25 (s, 3H), 2,59 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 3,32 (s, 3H), 3,49 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 7,26 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,68 (dd, 1H, J = 8,3 y 2,5 Hz), 8,27 (d, 1H, J = 1,6 Hz); MS 215,2 (M+H).

A (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (344 mg, 1,20 mmol) preparado como en la Etapa 1 del ejemplo 53 se añaden 8 ml de tetrahydrofurano seguido de 1,5 ml de una solución 1,0 M de terc-butoxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade (6-cloro-piridin-3-ilmetil)-(2-metoxietil)-metilamina (325 mg, 1,50 mmol). La reacción se calienta a reflujo durante 12 h y se inactiva con 5 ml de agua y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 308 mg del compuesto del título (55% de rendimiento). C¹³ RMN de diagnóstico (100 MHz, CDCl₃) 27,2, 29,2, 36,3, 39,2, 42,6, 48,5, 53,9, 54,4, 56,2, 58,9, 59,0, 59,1, 59,3, 60,4, 68,9, 70,9, 110,7, 110,9, 116,4, 122,4, 122,5, 126,8, 129,7, 140,2, 147,2, 161,3, 163,5, 164,2; MS m/z 466,5 (M+1).

Ejemplo 58

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-ciclopentil-metilamina

209
256 49

A una solución de 2-cloro-5-(clorometil)piridina (318 mg, 1,96 mmol) en 4 ml de acetonitrilo seco se añaden 395 mg (3,92 mmol) de N-metilciclopentilamina seguidos de 270 mg (1,96 mmol) de carbonato de potasio. La reacción se calienta a 80°C durante 20 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se inactiva con 5 ml de agua, se extrae tres veces con cloruro de metileno y se seca sobre sulfato de sodio. La concentración del disolvente proporcionó un aceite que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 340 mg (77% de rendimiento) de (6-cloro-piridin-3-ilmetil)-ciclopentil-metilamina. ^1H RMN de diagnóstico (400 MHz, CDCl_3) 1-40- 1,90 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 2,78-2,89 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 7,29 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,70-7,80 (m, 1H), 8,28 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz); MS 225,3 (M+H).

A (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]metanol (350 mg, 1,21 mmol) preparado como en la Etapa 1 del Ejemplo 53 se añaden 8 ml de tetrahydrofurano seguido de 1,52 ml de una solución 1,0 M de terc-butóxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade (6-cloro-piridin-3-ilmetil)-ciclopentil-metilamina (340 mg, 1,52 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 5 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 271 mg del compuesto del título (47% de rendimiento). C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, CDCl_3) 24,5, 27,2, 29,2, 30,6, 36,6, 39,9, 48,5, 53,9, 54,4, 57,3, 59,0, 60,4, 66,6, 66,9, 110,7, 110,9, 116,4, 122,4, 122,5, 127,3, 129,7, 140,2, 147,1, 161,2, 153,3, 164,1. MS m/z 476,5 (M+1).

Ejemplo 59

(7R,9aS)-trans-N-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-N,N'-dimetiletano-1,2-diamina

A una solución de 2-cloro-5-(clorometil)piridina (586 mg, 3,62 mmol) en 8 ml de acetonitrilo seco se añaden 756 mg (7,24 mmol) de N,N'-dimetiletildiamina seguidos de 500 mg (3,62 mmol) de carbonato de potasio. La reacción se calienta a 80°C durante 1 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se inactiva con 5 ml de agua, se extrae tres veces con cloruro de metileno y se seca sobre sulfato de sodio. La concentración del disolvente proporcionó un aceite que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 400 mg (52% de rendimiento) de N-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-N,N'-dimetil-etano-1,2-diamina. ^1H RMN de diagnóstico (400 MHz, CDCl_3) 2,18 (s, 3H), 2,31 (brs, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,61 (t, 2H, $J = 6,1$ Hz), 2,76 (t, 2H, $J = 6,1$ Hz), 3,47 (s, 2H), 7,28 (d, 1H, $J = 7,9$ y $2,5$ Hz), 8,31 (d, 1H, $J = 1,6$ Hz); MS 214,2 (M+H).

A (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (223 mg, 0,95 mmol) preparado como en la Etapa 1 del Ejemplo 53 se le añaden 6 ml de tetrahydrofurano seguidos de 1,19 ml de una solución 1,0 M de terc-butóxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade N-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-N,N'-dimetiletano-1,2-diamina (253 mg, 1,19 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 12 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para pro-

porcionar 25 mg del compuesto del título (5% de rendimiento). C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$) 2,8, 27,1, 29,2, 31,8, 35,3, 36,3, 41,7, 48,2, 48,5, 53,9, 54,4, 54,9, 59,0, 59,4, 60,4, 68,9, 110,7, 111,1, 116,4, 122,3, 122,4, 126,8, 129,7, 140,1, 147,0, 161,3, 163,5, 164,1. MS m/z 465,5 (M+1).

5

Ejemplo 60

(7R,9aS)-trans-2-benzo[d]isoxazol-3-il-7-[5-(2-metil-aziridin-1-ilmetil)-piridin-2-iloximetil]-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

A una solución de 2-cloro-5-(clorometil)piridina (352 mg, 2,17 mmol) en 4 ml de acetoni-
trilo seco se añaden 0,4 ml (4,34 mmol) de 2-metil-aziridina seguidos de 300 mg (2,17 mmol) de
carbonato de potasio. La reacción se calienta a 60°C durante 20 h. Después de enfriar, la mezcla
de reacción se inactiva con 5 ml de agua, se extrae tres veces con cloruro de metileno y se seca
sobre sulfato de sodio. La concentración del disolvente proporcionó un aceite que se purificó por
cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 66 mg (17% de rendimiento) de 2-cloro-5-(2-
metil-aziridin-1-ilmetil)-piridina. H^1 RMN de diagnóstico (400 MHz, $CDCl_3$) 1,15 (d, 3H, $J = 5,4$
Hz), 1,34 (d, 1H, $J = 6,6$ Hz), 1,47-1,55 (m, 2H), 3,35 (abq, 2H, $J = 5,8$ Hz), 7,25 (d, 1H, $J = 6,3$
Hz), 7,65 (dd, 1H, $J = 8,3$ y 2,5 Hz), 8,27 (d, 1H, $J = 1,7$ Hz); MS 183,2 (M+H).

A (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol
(83 mg, 0,29 mmol) preparado como en la Etapa 1 del ejemplo 53 se le añaden 2 ml de tetrahi-
drofurano seguidos de 0,36 ml de una solución 1,0 M de terc-butóxido de potasio. La reacción se
calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade 2-cloro-5-(2-metil-aziridin-1-ilmetil)-piridina (66
mg, 0,36 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 12 h y se inactiva con 5 ml de agua, y
se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y
el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 20 mg del
compuesto del título (16% de rendimiento). C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$) 18,5,
27,1, 29,1, 35,0, 35,2, 36,3, 48,4, 53,9, 54,4, 59,0, 60,4, 61,6, 68,8, 110,7, 111,0, 116,3, 122,3,
122,4, 127,9, 139,0, 146,0, 161,2, 163,3, 164,1. MS m/z 434,4 (M+1).

Ejemplo 61

(7R,9aS)-trans-7-(5-azepan-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

A una solución de 2-cloro-5-(clorometil)piridina (419 mg, 2,59 mmol) en 5 ml de acetoni-
trilo seco se añaden 512 mg (5,18 mmol) de azacicloheptano seguidos de 358 mg (2,59 mmol) de
carbonato de potasio. La reacción se calienta a 80°C durante 20 h. Después de enfriar, la mezcla
de reacción se inactiva con 5 ml de agua, se extrae tres veces con cloruro de metileno y se seca
sobre sulfato de sodio. La concentración del disolvente proporcionó un aceite que se purificó por
cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 340 mg (59% de rendimiento) de 1-(6-cloro-
piridin-3-ilmetil)azepano. H^1 RMN de diagnóstico (400 MHz, $CDCl_3$) 1,40-1,70 (m, 8H), 2,50-
2,65 (m, 4H), 3,65 (s, 2H), 7,28 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,65-7,70 (m, 1H), 8,30 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz);
MS 225,3 (M+H).

258 277 31

A (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (284 mg, 0,99 mmol) preparado como en la Etapa 1 del ejemplo 53 se añaden 6 ml de tetrahydrofurano seguidos de 1,24 ml de una solución 1,0 M de terc-butoxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade 1-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-azepano (278 mg, 1,24 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 12 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 37 mg del compuesto del título (8% de rendimiento). C¹³ RMN de diagnóstico (100 MHz, CDCl₃) 27,1, 27,2, 28,1, 29,2, 36,3, 48,5, 53,9, 54,4, 55,5, 59,0, 59,4, 60,3, 68,9, 110,6, 110,9, 116,3, 122,4, 122,5, 127,8, 129,7, 139,9, 146,8, 161,3, 163,3, 164,2. MS m/z 476,5 (M+1).

Ejemplo 62

(7R,9aS)-trans-2-benzo[d]isoxazol-3-il-7-[5-(2-metoximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-2-iloximetil]-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

A una solución de 2-cloro-5-(clorometil)piridina (369 mg, 2,28 mmol) en 5 ml de acetonitrilo seco se añaden 521 mg (4,52 mmol) de (S)-(+)-2-(metoximetil)pirrolidinona seguidos de 314 mg (2,28 mmol) de carbonato de potasio. La reacción se calienta a 55°C durante 20 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se inactiva con 5 ml de agua, se extrae tres veces con cloruro de metileno y se seca sobre sulfato de sodio. La concentración del disolvente proporcionó un aceite que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 450 mg (82% de rendimiento) de 2-cloro-5-(2-metoximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-piridina. H¹ RMN de diagnóstico (400 MHz, CDCl₃) 3,35 (s, 2H), 7,28 (d, 1H < J = 7,9 Hz), 7,40-7,50 (m, 1H), 8,31 (d, 1H, J = 2,1 Hz); MS 241,3 (M+H).

A (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (287 mg, 1,0 mmol) preparado como en la Etapa 1 del Ejemplo 53 se añaden 6 ml de tetrahydrofurano seguidos de 1,25 ml de una solución 1,0 M de terc-butoxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 5°C y se añade 2-cloro-5-(2-metoximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-piridina (300 mg, 1,25 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 5 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 177 mg del compuesto del título (36% de rendimiento). C¹³ RMN de diagnóstico (100 MHz, CDCl₃) 22,8, 27,1, 28,5, 29,2, 36,3, 48,5, 53,9, 54,4, 56,1, 59,0, 59,3, 60,3, 62,9, 68,8, 76,6, 110,6, 110,8, 116,3, 122,3, 122,4, 129,7, 140,2, 146,9, 161,2, 163,3, 164,2. MS m/z 492,5 (M+1).

Ejemplo 63

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il)-4-toxi-piridin-3-ilmetil]-terc-butil-amina

A una solución de 2-cloro-5-(clorometil)piridina (537 mg, 3,31 mmol) en 7 ml de acetonitrilo seco se añaden 0,7 ml (6,62 mmol) de terc-butilamina seguidos de 457 mg (3,31 mmol) de carbonato de potasio. La reacción se calienta a 80°C durante 12 h. Después de enfriar, la mezcla

272
259 52

de reacción se inactiva con 5 ml de agua, se extrae tres veces con cloruro de metileno y se seca sobre sulfato de sodio. La concentración del disolvente proporcionó un aceite que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 387 mg (59% de rendimiento) de terc-butil-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)amina. ^1H RMN de diagnóstico (400 MHz, CDCl_3) 1,16 (s, 9H), 1,60-1,80 (brs, 1H), 3,72 (s, 2H), 7,26 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,71 (dd, 1H, $J = 8,3$ y 2,5 Hz), 8,33 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz); MS 199,2 (M+H).

A (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]metanol (222 mg, 0,77 mmol) preparado como en la Etapa 1 del Ejemplo 53 se añaden 4 ml de tetrahidrofurano seguidos de 0,96 ml de una solución 1,0 M de terc-butoxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade terc-butil-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-amina (190 mg, 0,96 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 12 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 150 mg del compuesto del título (43% de rendimiento). ^{13}C RMN de diagnóstico (100 MHz, CDCl_3) 27,2, 29,2, 29,3, 36,3, 44,1, 48,5, 51,1, 53,9, 54,4, 59,0, 60,3, 68,8, 110,6, 110,9, 116,3, 122,3, 122,4, 129,7, 139,5, 146,3, 161,2, 163,3, 164,2. MS m/z 450,5 (M+1).

Ejemplo 64

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-terc-butil-metilamina

A una solución de 2-cloro-5-(clorometil)piridina (570 mg, 3,52 mmol) en 7 ml de acetonitrilo seco se añaden 608 mg (7,04 mmol) de N-metil-t-butilamina seguidos de 486 mg (3,52 mmol) de carbonato de potasio. La reacción se calienta a 80°C durante 12 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se inactiva con 5 ml de agua, se extrae tres veces con cloruro de metileno y se seca sobre sulfato de sodio. La concentración del disolvente proporcionó un aceite que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 420 mg (56% de rendimiento) de N-metil-terc-butil-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-amina. ^1H RMN de diagnóstico (400 MHz, CDCl_3) 1,14 (s, 9H), 2,06 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 7,26 (d, 1H, $J = 6,2$ Hz), 7,68 (d, 1H, $J = 6,6$ Hz), 8,28 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz); MS 213,3 (M+H).

A (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (226 mg, 0,79 mmol) preparado como en la Etapa 1 del Ejemplo 53 se añaden 4 ml de tetrahidrofurano seguidos de 0,98 ml de una solución 1,0 M de terc-butoxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade N-metil-terc-butil-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-amina (206 mg, 0,98 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 12 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 111 mg del compuesto del título (30% de rendimiento). ^{13}C RMN de diagnóstico (100 MHz, CDCl_3) 26,4, 27,1, 29,2, 34,5, 36,3, 48,5, 52,0, 53,9, 54,4, 59,0, 60,4, 68,8, 110,7, 110,9, 116,3, 122,3, 122,4, 129,7, 139,8, 146,6, 161,2, 163,2, 164,1. MS m/z 464,5 (M+1).

260 53 273

Ejemplo 65

(7R,9aS)-trans-2-benzo[d]isoxazol-3-il-7-(5-tiazolidin-3-ilmetil-piperidin-2-iloximetil)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

A una solución de 2-cloro-5-(clorometil)piridina (500 mg, 3,08 mmol) en 4 ml de acetoni-
trilo seco se añaden 0,42 ml (6,17 mmol) de tiazolidina seguidos de 852 mg (6,17 mmol) de car-
bonato de potasio. La reacción se calienta a 80°C durante 20 h. Después de enfriar, la mezcla de
reacción se inactiva con 5 ml de agua, se extrae tres veces con cloruro de metileno y se seca sobre
sulfato de sodio. La concentración del disolvente proporcionó un aceite que se purificó por cro-
matografía sobre gel de sílice para proporcionar 275 mg (42% de rendimiento) de 2-cloro-5-
tiazolidin-3-ilmetil-piridina. C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$) 29,8, 53,6, 57,7, 60,3,
112,4, 124,4, 133,3, 139,6, 150,1; MS 215,2 (M+H).

A (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol
(134 mg, 0,47 mmol) preparado como en la Etapa 1 del Ejemplo 53 se añaden 2 ml de tetrahydro-
furano seguidos de 0,58 ml de una solución 1,0 M de terc-butóxido de potasio. La reacción se
calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade 2-cloro-5-tiazolidin-3-ilmetil-piridina (124 mg,
0,58 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 12 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se
extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el
sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 184 mg del
compuesto del título (84% de rendimiento). C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$) 27,1,
29,1, 29,7, 36,2, 48,4, 53,6, 53,9, 54,4, 57,5, 58,9, 60,1, 60,3, 68,9, 110,6, 111,2, 116,3, 122,3,
122,4, 126,9, 129,7, 139,9, 147,0, 161,2, 163,6, 164,1. MS m/z 466,5 (M+1).

Ejemplo 66

(7R,9aS)-trans-2-benzo[d]isoxazol-3-il-7-(5-imidazol-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

A una solución de 2-cloro-5-(clorometil)piridina (500 mg, 3,08 mmol) en 4 ml de acetoni-
trilo seco se añaden 420 ml (6,17 mmol) de imidazol seguidos de 852 mg (6,17 mmol) de carbo-
nato de potasio. La reacción se calienta a 80°C durante 20 h. Después de enfriar, la mezcla de
reacción se inactiva con 5 ml de agua, se extrae tres veces con cloruro de metileno y se seca sobre
sulfato de sodio. La concentración del disolvente proporcionó un aceite que se purificó por cro-
matografía sobre gel de sílice para proporcionar 410 mg (69% de rendimiento) de 2-cloro-5-
imidazol-1-ilmetil-piperidina. C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$) 47,7, 119,2, 124,9,
130,6, 131,1, 137,5, 137,8, 148,6, 151,8; MS 194,2 (M+H).

A (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol
(237 mg, 0,83 mmol) preparado como en la Etapa 1 del Ejemplo 53 se añaden 4 ml de tetrahydro-
furano seguidos de 1,03 ml de una solución 1,0 M de terc-butóxido de potasio. La reacción se
calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade 2-cloro-5-imidazol-1-ilmetil-piridina (200 mg,
1,03 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 12 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se
extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el

sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 229 mg del compuesto del título (62% de rendimiento). C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$) 27,1, 29,0, 36,2, 48,0, 48,4, 53,8, 54,3, 58,9, 60,3, 69,1, 110,7, 111,8, 116,3, 119,0, 122,3, 122,5, 124,6, 129,7, 130,3, 137,3, 138,3, 146,1, 161,2, 164,1, 164,1. MS m/z 445,5 (M+1).

5

Ejemplo 67

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-ciclohexil-metilamina

A una solución de 2-cloro-5-(clorometil)piridina (500 mg, 3,08 mmol) en 8 ml de acetonitrilo seco se añaden 384 mg (3,39 mmol) de N-metilciclohexilamina seguidos de 468 mg (3,39 mmol) de carbonato de potasio. La reacción se calienta a 80°C durante 20 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se inactiva con 5 ml de agua, se extrae tres veces con cloruro de metileno y se seca sobre sulfato de sodio. La concentración del disolvente proporcionó un aceite que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 700 mg (95% de rendimiento) de (6-cloro-piperidin-3-ilmetil)-ciclohexil-metilamina. C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$) 26,1, 26,6, 28,9, 37,7, 54,5, 62,8, 124,1, 135,1, 139,5, 149,9; MS 239,3 (M+H).

15

A (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]metanol (263 mg, 0,92 mmol) preparado en la Etapa 1 del Ejemplo 53 se añaden 4 ml de tetrahidrofurano seguidos de 1,15 ml de una solución 1,0 M de terc-butóxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade (6-cloro-piridin-3-ilmetil)-ciclohexil-metilamina (274 mg, 1,15 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 12 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 203 mg del compuesto del título (45% de rendimiento). C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$) 26,1, 26,5, 27,1, 28,7, 29,2, 36,3, 37,5, 48,5, 53,9, 54,4, 54,6, 59,0, 60,4, 62,5, 68,8, 110,7, 111,0, 116,3, 122,3, 122,4, 129,7, 139,9, 146,7, 161,3, 163,3, 164,1. MS m/z 490,6 (M+1).

25

Ejemplo 68

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-dimetilamina

A una solución de 2-cloro-5-(clorometil)piridina (509 mg, 3,14 mmol) en 7 ml de acetonitrilo seco se añaden 3,14 ml (6,28 mmol) de una solución 2 M de dimetilamina en THF seguida de 434 mg (3,14 mmol) de carbonato de potasio. La reacción se calienta a 55°C durante 20 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se inactiva con 5 ml de agua, se extrae tres veces con cloruro de metileno y se seca sobre sulfato de sodio. La concentración del disolvente proporcionó un aceite que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 194 mg (36% de rendimiento) de 1-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-dimetilamina. C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$) 45,5, 60,7, 124,2, 133,6, 139,7, 150,2, 150,4; MS 173,2 (M+H).

35

A (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]metanol (430 mg, 1,50 mmol) preparado como en la Etapa 1 del Ejemplo 53 se añaden 10 ml de tetrahi-

262 95
-15

drofurano seguido de 1,87 ml de una solución 1,0 M de terc-butoxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade 1-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-dimetilamina (320 mg, 1,87 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 3 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 270 mg del compuesto del título (43% de rendimiento). C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$) 27,2, 29,2, 36,3, 45,2, 48,5, 53,9, 54,4, 59,0, 60,3, 60,9, 68,9, 110,7, 111,0, 116,4, 122,3, 122,5, 126,8, 128,7, 140,1, 147,2, 161,3, 163,5, 164,2. MS m/z 422,4 (M+1).

Ejemplo 69

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-etil-metilamina

A una solución de 2-cloro-5-(clorometil)piridina (1,0 g, 0,17 mmol) en 11 ml de acetonitrilo seco se añaden 1,06 ml (12,3 mmol) de metiletilamina seguidos de 850 mg (6,17 mmol) de carbonato de potasio. La reacción se calienta a 80°C durante 5 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se inactiva con 5 ml de agua, se extrae tres veces con cloruro de metileno y se seca sobre sulfato de sodio. La concentración del disolvente proporcionó un aceite que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 1,0 g (87% de rendimiento) de 1-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-metiletilamina. H^1 RMN de diagnóstico (400 MHz, $CDCl_3$) 1,06 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 2,14 (s, 3H), 2,40 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 3,43 (s, 2H), 7,25 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,62 (dd, 1H, J = 8,2 y 5,8 Hz); MS 187,2 (M+H).

A (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]metanol (460 mg, 1,60 mmol) preparado como en la Etapa 1 del Ejemplo 53 se añaden 10 ml de tetrahydrofurano seguidos de 2,0 ml de una solución 1,0 M de terc-butoxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade 1-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-metiletilamina. La solución se calienta a reflujo durante 3 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 400 mg del compuesto del título (57% de rendimiento). C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$) 12,5, 27,2, 29,2, 36,3, 41,5, 48,5, 51,1, 53,9, 54,4, 58,6, 59,0, 60,4, 68,9, 110,7, 110,9, 116,4, 122,4, 122,5, 127,0, 129,7, 140,1, 147,1, 161,3, 163,4, 164,2. MS m/z 436,5 (M+1).

Ejemplo 70

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-(2-metoxi-1-metiletil)-amina

A una solución de 2-cloro-5-(clorometil)piridina (1,0 g, 6,17 mmol) en 11 ml de acetonitrilo seco se añaden 1,30 ml (12,3 mmol) de 2-amino-1-metoxipropano seguido de 850 mg (6,17 mmol) de carbonato de potasio. La reacción se calienta a 80°C durante 5 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se inactiva con 5 ml de agua, se extrae tres veces con cloruro de metileno y se seca sobre sulfato de sodio. La concentración del disolvente proporcionó un aceite que se purificó

26
26

por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 640 mg (48% de rendimiento) de (6-cloro-piridin-3-ilmetil)-(2-metoxi-1-metiletil)-amina. C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$) 17,2, 48,0, 52,3, 59,1, 77,2, 124,1, 135,3, 138,9, 149,5, 150,1. MS 217,2 (M+H).

A (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (279 mg, 0,98 mmol) preparado como en la Etapa 1 del Ejemplo 53 se añaden 7 ml de tetrahydrofurano seguidos de 1,22 ml de una solución 1,0 M de terc-butóxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade (6-cloro-piridin-3-ilmetil)-(2-metoxi-1-metil-etil)-amina (263 mg, 1,22 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 3 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 210 mg del compuesto del título (46% de rendimiento). C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$) 17,1, 27,2, 29,2, 36,3, 48,1, 48,5, 52,0, 53,9, 54,4, 59,0, 59,1, 60,4, 68,9, 110,7, 111,1, 116,4, 122,4, 122,5, 128,5, 129,7, 139,4, 146,5, 161,3, 163,4, 164,2. MS m/z 466,5 (M+1).

Ejemplo 71

(7R,9aS)-trans-2-benzo[d]isoxazol-3-il-7-[5-(2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-2-iloximetil]-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

A una solución de 2-cloro-5-(clorometil)piridina (498 mg, 3,07 mmol) en 6 ml de acetonitrilo seco se añaden 0,63 ml (6,14 mmol) de 2-metil-pirrolidinona seguidos de 424 mg (3,07 mmol) de carbonato de potasio. La reacción se calienta a 80°C durante 2 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se inactiva con 5 ml de agua, se extra tres veces con cloruro de metileno y se seca sobre sulfato de sodio. La concentración del disolvente proporcionó un aceite que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 500 mg (78% de rendimiento) de 2-cloro-5-(2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-piridina. H^1 RMN de diagnóstico (400 MHz, $CDCl_3$) 1,15 (d, 3H, $J = 5,8$ Hz), 1,41-1,78 (m, 3h), 1,91-2,13 (m, 2H), 2,41-2,45 9m, 1H), 2,86 (t, 1H, $J = 6,0$ Hz), 3,16 (d, 1H, $J = 13,3$ Hz), 3,96 (d, 1H, $J = 13,3$ Hz), 7,27 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,67 (d, 1H, $J = 7,1$ Hz), 8,29 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz); MS 211,3 (M+H).

A (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-pirido-[1,2-a]pirazin-metanol (177 mg, 0,62 mmol) preparado como en la Etapa 1 del Ejemplo 53 se añaden 3 ml de tetrahydrofurano seguidos de 0,77 ml de una solución 1,0 M de terc-butóxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade 2-cloro-5-(2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-piridina (162 mg, 0,77 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 3 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 235 mg del compuesto del título (82% de rendimiento). C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$) 19,3, 21,6, 27,1, 29,2, 32,9, 36,3, 48,5, 53,9, 53,9, 54,4, 54,9, 59,0, 59,6, 60,3, 68,8, 110,7, 110,8, 116,3, 122,3, 122,4, 127,6, 129,7, 140,1, 146,8, 161,3, 163,2, 164,1. MS m/z 462,4 (M+1).

264 57
277

Ejemplo 72

(7S,9aS)-cis-2-benzo[d]isoxazol-3-il-7-(5-piperidin-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

Etapas 1

5 Se disolvieron (octahidro-quinazolin-3-il)-metanol (18,8 g, 90,7 mmol), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-eno (43,4 ml, 290,2 mmol) y 3-cloro-benzo[b]isoxazol (13,9 g, 90,7 mmol) en piridina (60 ml) y seguidamente se calentó (95°C) con agitación durante 18 horas. Se añadieron agua (300 ml) y cloruro de metileno (200 ml de cada uno) y la mezcla se agitó vigorosamente. La fase acuosa se volvió a extraer seguidamente con tres partes de 100 ml de cloruro de metileno de nueva aportación. Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de sodio anhidro) y se concentraron a vacío hasta dar un sólido amorfo. Una cromatografía rápida de la mezcla de reacción proporcionó (7S,9aS)-cis-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (7,08 g, 27% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. C¹³ RMN de diagnóstico (100 MHz, CDCl₃) 26,5, 27,1, 34,5, 48,5, 53,9, 54,4, 58,4, 60,3, 67,8, 110,7, 116,3, 122,3, 122,5, 129,7, 161,2, 164,1; MS m/z 288,4 (M+1).

15 A una solución de 2-cloro-5-(clorometil)piridina (578 mg, 3,57 mmol) en 7 ml de acetonitrilo seco se añaden 0,71 ml (7,14 mmol) de piperidina seguidos de 493 mg (3,57 mmol) de carbonato de potasio. La reacción se calienta a 80°C durante 20 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se inactiva con 5 ml de agua, se extrae tres veces con cloruro de metileno y se seca sobre sulfato de sodio. La concentración del disolvente proporcionó un aceite que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 581 mg (77% de rendimiento) de 2-cloro-5-piperidin-1-ilmetil-piridina. C¹³ RMN de diagnóstico (100 MHz, CDCl₃) 1,40-1,65 (m, 6H), 2,20-2,39 (s, 4H), 3,47 (s, 2H), 7,28(d, 1H, J = 7,9 Hz), 8,60-8,69 (m, 1H), 8,28 (d, 1H, J = 2,1 Hz); MS 211,3 (M+H).

25 A (7S,9aS)-cis-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (170 mg, 0,59 mmol) anteriormente preparado se añaden 2 ml de tetrahidrofurano seguidos de 0,74 ml de una solución 1,0 M de terc-butóxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade 2-cloro-5-piperidin-1-ilmetil-piridina (155 mg, 0,74 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 3 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 176 mg del compuesto del título (65% de rendimiento). C¹³ RMN de diagnóstico (100 MHz, CDCl₃) 24,5, 25,0, 25,3, 26,1, 33,5, 48,4, 53,9, 54,4, 56,7, 60,5, 60,6, 66,9, 110,6, 110,7, 116,4, 122,4, 122,5, 126,5, 129,7, 140,1, 147,3, 161,3, 163,6, 164,1. MS m/z 462,5 (M+1).

35

Ejemplo 73

(7S,9aS)-cis-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-dimetilamina

265 50
115

Siguiendo el procedimiento general descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 72 y usando 2-cloro-5-(clorometil)piridina. La reacción proporcionó 194 mg (36% de rendimiento) de 1-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-dimetilamina. C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$) 45,5, 60,7, 124,2, 133,6, 139,7, 150,2, 150,4; MS 173,2 (M+H).

5 A (7S,9aS)-cis-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (155 mg, 0,54 mmol) preparado como en la Etapa 1 del Ejemplo 72 se añaden 2 ml de tetrahydrofurano seguidos de 0,68 ml de una solución 1,0 M de terc-butóxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade 1-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-dimetilamina (115 mg, 0,68 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 3 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 151 mg del compuesto del título (66% de rendimiento). C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$) 25,0, 25,3, 33,5, 45,2, 48,5, 53,9, 54,4, 56,7, 60,6, 60,9, 67,0, 110,6, 110,9, 116,4, 122,4, 126,6, 129,6, 140,0, 147,3, 161,3, 163,8, 164,1. MS m/z 422,5 (M+1).

15

Ejemplo 74

(7S,9aS)-cis-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-etil-metilamina

Siguiendo el procedimiento general descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 72 y usando 2-cloro-5-piperidin-1-ilmetil-piridina. La reacción proporcionó 1,0 g (87% de rendimiento) de 1-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-metiletilamina. H^1 RMN de diagnóstico (400 MHz, $CDCl_3$) 1,06 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 2,14 (s, 3H), 2,40 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 3,43 (s, 2H), 7,25 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,62 (dd, 1H, J = 8,2 y 5,8 Hz); MS (187,2 (M+H).

20 A (7S,9aS)-cis-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (146 mg, 0,51 mmol) preparado como en la Etapa 1 del Ejemplo 72 se añaden 2 ml de tetrahydrofurano seguidos de 0,64 ml de una solución 1,0 M de terc-butóxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade 1-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-metilalilamina (118 mg, 0,64 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 4 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 112 mg del compuesto del título (50% de rendimiento). C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$) 12,5, 25,0, 25,3, 33,5, 41,5, 48,5, 51,1, 53,9, 54,4, 56,7, 58,6, 60,6, 67,0, 110,6, 110,9, 116,4, 122,4, 122,5, 126,9, 129,6, 140,0, 147,2, 161,3, 163,7, 164,1. MS m/z 436,5 (M+1).

25

Ejemplo 75

(7S,9aS)-cis-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-ciclopentil-metilamina

30 Siguiendo el procedimiento general descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 72 y usando N-metilciclopentilamina. La reacción proporcionó 340 mg (77% de rendimiento) de (6-cloro-piridin-3-ilmetil)-ciclopentil-metilamina. H^1 RMN de diagnóstico (400 MHz, $CDCl_3$) 1,40-1,90

35

(m, 4H), 2,15 (s, 3H), 2,78-2,89 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 7,29 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,70-7,80 (m, 1H), 8,28 (d, 1H, J = 2,1 Hz); MS 225,3 (M+H).

A (7S,9aS)-cis-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (147 mg, 0,51 mmol) preparado como en la Etapa 1 del Ejemplo 72 se añaden 2 ml de tetrahydrofurano seguidos de 0,64 ml de una solución 1,0 M de terc-butoxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade (6-cloro-piridin-3-ilmetil)-ciclopentil-metilamina (143 mg, 0,64 mmol). La reacción se calienta a reflujo durante 5 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 150 mg del compuesto del título (62% de rendimiento). C¹³ RMN de diagnóstico (100 MHz, CDCl₃) 24,5, 25,0, 25,3, 30,6, 33,5, 39,9, 48,4, 53,8, 54,4, 56,7, 57,3, 60,6, 66,6, 67,0, 110,6, 110,8, 116,4, 122,4, 122,5, 127,1, 129,6, 140,1, 147,2, 161,2, 163,5, 164,1. MS m/z 476,5 (M+1).

Ejemplo 76

(7S,9aS)-cis-[6-2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi]-piridin-3-ilmetil-(2-metoxietil)-metilamina

Seguendo el procedimiento general descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 72 y usando 1-metil-2-metoxietilamina. La reacción proporcionó 395 mg (78% de rendimiento) de (6-cloro-piridin-3-ilmetil)-(2-metoxietil)-metilamina. H¹ RMN de diagnóstico (400 MHz, CDCl₃) 2,25 (s, 3H), 2,59 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 3,32 (s, 3H), 3,49 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 7,26 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,68 (dd, 1H, J = 8,3 y 2,5 Hz), 8,27 (9d, 1H, J = 1,6 Hz); MS 215,2 (M+H).

A (7S,9aS)-cis-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (152 mg, 0,53 mmol) preparado como en la Etapa 1 del Ejemplo 72 se añaden 2 ml de tetrahydrofurano seguidos de 0,66 ml de una solución 1,0 M de terc-butoxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade (6-cloro-piridin-3-ilmetil)-(2-metoxietil)-metilamina (141 mg, 0,66 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 12 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 20 mg del compuesto del título (5% de rendimiento). C¹³ RMN de diagnóstico (100 MHz, CDCl₃) 25,0, 25,3, 33,5, 42,5, 48,4, 53,8, 54,4, 56,2, 56,7, 59,0, 59,3, 60,6, 67,0, 70,8, 110,6, 110,9, 116,4, 129,6, 140,1, 147,3, 161,3, 163,8, 164,1. MS m/z 466,5 (M+1).

Ejemplo 77

(7S,9aS)-cis-7-(5-azetidin-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

Seguendo el procedimiento general descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 72 y usando hidrocloreuro de azetidina. La reacción proporcionó 200 mg (53% de rendimiento) de 1-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-azetidina. H¹ RMN de diagnóstico (400 MHz, CDCl₃) 2,06-2,14 (m, 2H), 3,23 (t, 4H, J = 7,0 Hz), 3,55 (s, 2H), 7,27 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,61 (dd, 1H, J = 8,3 y 2,5 Hz), 8,26 (d, 1H, J = 2,5 Hz); MS 183,2 (M+H).

267 60 220

A (7S,9aS)-cis-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin]-metanol (151 mg, 0,53 mmol) preparado como en la Etapa 1 del Ejemplo 72 se añaden 2 ml de tetrahydrofurano seguidos de 0,66 ml de una solución 1,0 M de terc-butóxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade 1-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-azetidina (120 mg, 0,66 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 5 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 162 mg del compuesto del título (71% de rendimiento). C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$) 17,7, 25,0, 25,2, 33,5, 48,4, 53,8, 54,4, 55,1, 56,7, 60,6, 60,7, 66,9, 110,6, 110,9, 116,4, 122,4, 122,5, 126,4, 129,6, 139,5, 146,7, 161,3, 163,7, 164,1. MS m/z 434,5 (M+1).

Ejemplo 78

(7S,9aS)-cis-2-benzo[d]isoxazol-3-il-7-[5-(2-metil-aziridin-1-ilmetil)-piperidin-2-iloximetil]-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

15 Siguiendo el procedimiento general descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 72 y usando 2-metil-aziridina. La reacción proporcionó 66 mg (17% de rendimiento) de 2-cloro-5-(2-metil-aziridin-1-ilmetil)-piridina. H^1 RMN de diagnóstico (400 MHz, $CDCl_3$) 1,15 (d, 3H, J = 5,4 Hz), 1,34 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 1,47-1,55 (m, 2H), 3,35 (abq, 2H, J = 5,8 Hz), 7,25 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 7,65 (dd, 1H, J = 8,3 y 2,5 Hz), 8,27 (d, 1H, J = 1,7 Hz); MS 183,2 (M+H).

20 A (7S,9aS)-cis-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (179 mg, 0,62 mmol) preparado como en la Etapa 1 del Ejemplo 72 se añaden 2 ml de tetrahydrofurano seguidos de 0,78 ml de una solución 1,0 M de terc-butóxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade 2-cloro-5-(2-metil-aziridin-1-ilmetil)-piridina (142 mg, 0,78 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 12 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 96 mg del compuesto del título (36% de rendimiento). C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$) 18,5, 25,0, 25,3, 33,5, 35,0, 35,2, 48,4, 53,8, 54,4, 56,7, 60,6, 61,7, 67,0, 110,6, 110,9, 116,4, 122,4, 122,5, 127,7, 129,6, 139,0, 146,1, 161,2, 163,6, 164,1. MS m/z 434,5 (M+1).

Ejemplo 79

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetil]-(2-metoxietil)-metilamina

30 Etapa 1: A una solución de 2-cloro-6-(bromometil)piridina (490 mg, 2,37 mmol) en 5 ml de acetonitrilo seco se añaden 0,51 ml (4,74 mmol) de 2-metoxi-N-metiletilamina y 328 mg (2,37 mmol) de carbonato de potasio. La reacción se calienta a 80°C durante 2 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se inactiva con 5 ml de agua, se extrae tres veces con cloruro de metileno y se seca sobre sulfato de sodio. La concentración del disolvente proporcionó un aceite que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 478 mg (94% de rendimiento) de (6-cloro-piridin-2-ilmetil)-(2-metoxietil)-metilamina. H^1 RMN de diagnóstico (400 MHz, $CDCl_3$)

2,34 (s, 3H), 2,67 (t, 2H, J = 5,9 Hz), 3,34 (s, 3H), 3,52 (t, 2H, J = 5,8 Hz), 3,71 (s, 3H), 7,19 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,54 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,60-7,64 (m, 1H); MS 215,2 (M+H).

Etapa 2: A (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]metanol (171 mg, 0,60 mmol) preparado como en la Etapa 1 del Ejemplo 53 se añaden 3 ml de tetrahydrofurano seguidos de 0,74 ml de una solución 1,0 M de terc-butóxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade (6-cloro-piridin-2-ilmetil)-(2-metoxietil)-metilamina (158 mg, 0,74 mmol). La solución se calienta a 50°C durante 12 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 194 mg del compuesto del título (70% de rendimiento). C¹³ RMN de diagnóstico (100 MHz, CDCl₃) 27,2, 29,2, 36,4, 43,2, 48,5, 53,9, 54,4, 56,6, 59,0, 60,3, 63,7, 68,6, 70,9, 108,8, 110,6, 115,9, 116,3, 122,3, 122,4, 129,7, 139,0, 156,8, 161,2, 163,4, 164,1. MS m/z 466,5 (M+1).

Ejemplo 80

(7R,9aS)-trans-1-[6-(2-benzo[d]isoxazol-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetil]-pirrolidin-3-ol

Seguendo el procedimiento general descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 79 y usando 3-hidroxi-pirrolidina. La reacción proporcionó 584 mg (90% de rendimiento) de 1-(6-cloro-piridin-2-ilmetil)-pirrolidin-3-ol. H¹ RMN de diagnóstico (400 MHz, CDCl₃) 1,76-1,84 (m, 1H), 2,17-2,24 (m, 1H), 2,41-2,47 (m, 2H), 2,65 (dd, 1H, J = 10,1 y 5,4 Hz), 2,78 (d, 1H, J = 10,4 Hz), 2,96-3,00 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 4,36-4,38 (m, 1H), 7,24 (d, 1H, J = 12,9 Hz), 7,38 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,69 (m, 1H); MS 213,2 (M+H).

A (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (194 mg, 0,68 mmol) preparado como en la Etapa 1 del Ejemplo 53 se añaden 3 ml de tetrahydrofurano seguidos de 0,85 ml de una solución 1,0 M de terc-butóxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade 1-(6-cloro-piridin-2-ilmetil)-pirrolidin-3-ol (180 mg, 0,85 mmol). La solución se calienta a 50°C durante 12 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 38 mg del compuesto del título (11% de rendimiento). MS m/z 464,5 (M+1).

Ejemplo 81

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetil]-dimetilamina

Seguendo el procedimiento general descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 79 y usando dimetilamina. La reacción proporcionó 356 mg (81% de rendimiento) de 1-(6-cloro-piridin-2-ilmetil)-dimetilamina. H¹ RMN de diagnóstico (400 MHz, CDCl₃) 2,30 (s, 6H), 3,58 (s, 2H), 7,20 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,37 (d, 1H, J = 11,9 Hz), y 7,61-7,65 (m, 1H); MS 171,2 (M+H).

A (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (207 mg, 0,72 mmol) preparado como en la Etapa 1 del Ejemplo 53 se añaden 3 ml de tetrahydro-

269 bc
122

furano seguidos de 0,90 ml de una solución 1,0 M de terc-butóxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade 1-(6-cloro-piridin-2-ilmetil)-dimetilamina (153 mg, 0,90 mmol). La solución se calienta a 50°C durante 12 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 258 mg del compuesto del título (85% de rendimiento). C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$) 27,2, 29,3, 36,4, 45,8, 48,5, 53,9, 54,4, 59,0, 60,4, 65,6, 68,7, 108,9, 110,6, 115,8, 116,3, 12,3, 122,4, 129,7, 139,0, 156,7, 161,3, 163,5, 164,1. MS m/z 422,4 (M+1).

Ejemplo 82

(8R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetil]-ciclohexil-metilamina

15 Siguiendo el procedimiento general descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 79 y usando N-metilciclohexilamina. La reacción proporcionó 598 mg (99% de rendimiento) de (6-cloro-piridin-2-ilmetil)-ciclohexil-metilamina. H^1 RMN de diagnóstico (400 MHz, $CDCl_3$) 1,06-1,32 (m, 6H), 1,60-1,89 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,42-2,47 (m, 1H), 3,71 (s, 2H), 7,17 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,59-7,63 (m, 1H); MS 239,3 (M+H).

20 A (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (122 mg, 0,43 mmol) preparado como en la Etapa 1 del Ejemplo 53 se añaden 3 ml de tetrahydrofurano seguidos de 0,53 ml de una solución 1,0 M de terc-butóxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade (6-cloro-piridin-2-ilmetil)-ciclohexil-metilamina (126 mg, 0,53 mmol). La solución se calienta a 50°C durante 12 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 72 mg del compuesto del título (34% de rendimiento). C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$) 26,2, 26,5, 27,2, 29,0, 29,2, 36,4, 38,5, 48,5, 53,9, 54,4, 59,0, 59,4, 60,4, 62,9, 68,7, 108,5, 110,7, 115,4, 116,3, 122,3, 122,4, 129,7, 139,1, 161,3, 163,4, 164,1. MS m/z 490,5 (M+1).

Ejemplo 83

(7S,9aS)-cis-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetil]-ciclohexil-metilamina

30 Siguiendo el procedimiento general descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 79 y usando N-metilciclohexilamina. La reacción proporcionó 598 mg (99% de rendimiento) de (6-cloro-piridin-2-ilmetil)-ciclohexil-metilamina. H^1 RMN de diagnóstico (400 MHz, $CDCl_3$) 1,06-1,32 (m, 6H), 1,60-1,89 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,42-2,47 (m, 1H), 3,71 (s, 2H), 7,17 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,59-7,63 (m, 1H); MS 239,3 (M+H).

35 A (7S,9aS)-cis-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (122 mg, 0,43 mmol) preparado como en la Etapa 1 del Ejemplo 72 se añaden 2 ml de tetrahydrofurano seguidos de 0,53 ml de una solución 1,0 M de terc-butóxido de potasio. La reacción se

220 63
223

calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade (6-cloro-piridin-2-ilmetil)-ciclohexil-metilamina (126 mg, 0,53 mmol). La solución se calienta a 50°C durante 12 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 80 mg del compuesto del título (38% de rendimiento). C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$) 14,3, 22,8, 25,0, 25,3, 26,1, 26,5, 29,0, 33,6, 38,4, 48,5, 53,9, 54,4, 56,8, 59,3, 60,6, 62,8, 66,9, 108,4, 110,6, 115,5, 116,4, 122,4, 129,6, 139,1, 161,3, 163,7, 164,1. MS m/z 490,5 (M+1).

Ejemplo 84

(7S,9aS)-cis-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetil]-dimetilamina

Seguendo el procedimiento general descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 79 y usando dimetilamina. La reacción proporcionó 356 mg (81% de rendimiento) de 1-(6-cloro-piperidin-2-ilmetil)-dimetilamina. H^1 RMN de diagnóstico (400 MHz, $CDCl_3$) 2,30 (s, 6H), 3,58 (s, 2H), 7,20 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,37 (d, 1H, J = 11,9 Hz), y 7,61-7,65 (m, 1H); MS 171,2 (M+H).

A (7S,9aS)-cis-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (116 mg, 0,40 mmol) preparado como en la Etapa 1 del Ejemplo 72 se añaden 2 ml de tetrahydrofurano seguidos de 0,50 ml de una solución 1,0 M de terc-butóxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade 1-(6-cloro-piridin-2-ilmetil)-dimetilamina (85 mg, 0,50 mmol). La solución se calienta a 50°C durante 12 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 67 mg del compuesto del título (40% de rendimiento). C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$) 25,0, 25,3, 33,6, 45,8, 48,4, 53,8, 54,4, 56,8, 60,7, 65,5, 66,9, 108,6, 110,7, 115,8, 116,4, 122,4, 129,6, 139,0, 156,9, 161,3, 163,8, 164,1. MS m/z 422,5 (M+1).

Ejemplo 85

(7S,9aS)-cis-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetil]-(2-metoxietil)-metilamina

Seguendo el procedimiento general descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 79 y usando 2-metoxi-N-metiletilamina. La reacción proporcionó 478 mg (94% de rendimiento) de (6-cloro-piridin-2-ilmetil)-(2-metoxietil)-metilamina. H^1 RMN de diagnóstico (400 MHz, $CDCl_3$) 2,34 (s, 3H), 2,67 (t, 2H, J = 5,9 Hz), 3,34 (s, 3H), 3,52 (t, 2H, J = 5,8 Hz), 3,71 (s, 3H), 7,19 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,54 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,60-7,64 (m, 1H); MS 215,2 (M+H).

A (7S,9aS)-cis-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]metanol (115 mg, 0,40 mmol) preparado como en la Etapa 1 del Ejemplo 72 se añaden 2 ml de tetrahydrofurano seguidos de 0,50 ml de una solución 1,0 M de terc-butóxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade (6-cloro-piridin-2-ilmetil)-(2-metoxietil)-metilamina (107 mg, 0,50 mmol). La solución se calienta a 50°C durante 12 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el

sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 124 mg del compuesto del título (67% de rendimiento). C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$) 25,0, 25,3, 33,6, 43,2, 48,5, 53,8, 54,4, 56,6, 56,8, 59,1, 60,6, 63,7, 66,8, 70,9, 108,6, 110,6, 115,8, 116,4, 122,4, 129,6, 139,0, 156,9, 161,3, 163,7, 164,1. MS m/z 466,5 (M+1).

5

Ejemplo 86

(7R,9aS)-trans-1-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetil]-(R)-pirrolidin-3-ol

10 Siguiendo el procedimiento general descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 79 y usando (R)-3-hidroxi-pirrolidina. La reacción proporcionó 612 mg (93% de rendimiento) de (R)-1-(6-cloro-piridin-2-ilmetil)-pirrolidin-3-ol. H^1 RMN de diagnóstico (400 MHz, $CDCl_3$) 1,76-1,84 (m, 1H), 2,17-2,24 (m, 1H), 2,41-2,47 (m, 2H), 2,65 (dd, 1H, $J = 10,1$ y $5,4$ Hz), 2,78 (d, 1H, $J = 10,4$ Hz), 2,96-3,00 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 4,36-4,38 (m, 1H), 7,24 (d, 1H, $J = 12,9$ Hz), 7,38 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,69 (m, 1H); MS 213,2 (M+H).

15 A (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (182 mg, 0,63 mmol) preparado como en la Etapa 1 del Ejemplo 53 se añaden 3 ml de tetrahydrofurano seguidos de 0,79 ml de una solución 1,0 M de terc-butóxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a $50^\circ C$ y se añade (R)-1-(6-cloro-piridin-2-ilmetil)-pirrolidin-3-ol (168 mg, 0,79 mmol). La solución se calienta a $50^\circ C$ durante 12 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 43 mg del compuesto del título (15% de rendimiento). C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$) 27,2, 29,2, 35,1, 36,3, 48,5, 52,8, 53,9, 54,4, 58,9, 60,4, 61,1, 62,9, 68,8, 71,3, 109,5, 110,7, 115,9, 116,3, 122,4, 122,5, 129,8, 139,2, 155,4, 161,2, 163,5, 164,2. MS 464,4 (M+H).

20

Ejemplo 87

25 (7R,9aS)-trans-1-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetil]-(S)-pirrolidin-3-ol

30 Siguiendo el procedimiento general descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 79 y usando (S)-3-hidroxi-pirrolidina. La reacción proporcionó 584 mg (90% de rendimiento) de (S)-1-(6-cloro-piridin-2-ilmetil)-pirrolidin-3-ol. H^1 RMN de diagnóstico (400 MHz, $CDCl_3$) 1,76-1,84 (m, 1H), 2,17-2,24 (m, 1H), 2,41-2,47 (m, 2H), 2,65 (dd, 1H, $J = 10,1$ y $5,4$ Hz), 2,78 (d, 1H, $J = 10,4$ Hz), 2,96-3,00 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 4,36-4,38 (m, 1H), 7,24 (d, 1H, $J = 12,9$ Hz), 7,38 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,69 (m, 1H); MS 213,2 (M+H).

35 A (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (186 mg, 0,65 mmol) preparado como en la Etapa 1 del Ejemplo 53 se añaden 3 ml de tetrahydrofurano seguidos de 0,81 ml de una solución 1,0 M de terc-butóxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a $50^\circ C$ y se añade (S)-1-(6-cloro-piridin-2-ilmetil)-pirrolidin-3-ol (172 mg, 0,81 mmol). La solución se calienta a $50^\circ C$ durante 12 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra

272 65
13

y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 38 mg del compuesto del título (13% de rendimiento). C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$) 27,2, 29,2, 35,1, 36,3, 48,5, 52,7, 53,9, 54,4, 59,0, 60,4, 61,2, 63,1, 68,7, 71,4, 109,1, 110,7, 115,7, 116,3, 122,3, 122,5, 129,7, 139,1, 156,4, 161,2, 163,5, 164,1. MS 464,4 (M+H).

5

Ejemplo 88

(7S,9aS)-cis-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-ciclohexil-metilamina

10 Siguiendo el procedimiento general descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 72 y usando N-metilciclohexilamina. La reacción proporcionó 700 mg (95% de rendimiento) de (6-cloro-piridin-3-ilmetil)-ciclohexil-metilamina. C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$) 26,1, 26,6, 28,9, 37,7, 54,5, 62,8, 124,1, 135,1, 139,5, 149,9; MS 239,3 (M+H).

15 A (7S,9aS)-cis-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (129 mg, 0,45 mmol) preparado como en la Etapa 1 del Ejemplo 72 se añaden 2 ml de tetrahydrofurano seguidos de 0,56 ml de una solución 1,0 M de terc-butóxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade (6-cloro-piridin-3-ilmetil)-ciclohexil-metilamina (133 mg, 0,56 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 12 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y el sólido resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 115 mg del compuesto del título (52% de rendimiento). C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$) 25,0, 25,3, 26,1, 26,5, 28,7, 33,5, 37,5, 48,4, 53,8, 54,4, 54,6, 56,7, 60,6, 62,4, 67,0, 110,6, 110,9, 116,4, 122,4, 122,5, 127,9, 129,6, 139,9, 146,9, 161,3, 163,6, 164,1. MS m/z 490,5 (M+1).

20

Ejemplo 89

25 (7S,9aS)-cis-1-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-pirrolidin-(S)-3-ol

Siguiendo el procedimiento general descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 72 y usando (S)-3-hidroxi-pirrolidina. La reacción proporcionó 900 mg (68% de rendimiento) de (S)-1-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-pirrolidin-3-ol. C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$) 35,1, 52,5, 56,7, 63,0, 71,4, 124,2, 133,4, 139,6, 149,9, 150,4; MS 213,2 (M+H).

30 A (7S,9aS)-cis-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (196 mg, 0,68 mmol) preparado como en la Etapa 1 del Ejemplo 72 se añaden 2,5 ml de tetrahydrofurano seguidos de 0,85 ml de una solución 1,0 M de terc-butóxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade (S)-1-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-pirrolidin-3-ol (180 mg, 0,85 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 2 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 37 mg del compuesto del título (12% de rendimiento). C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$)

35

273 66 226

25,0, 25,2, 33,4, 34,9, 48,4, 52,4, 53,8, 54,4, 56,7, 56,8, 60,6, 62,6, 67,1, 71,2, 110,6, 111,1, 116,4, 122,4, 125,8, 129,7, 140,0, 147,2, 161,3, 163,9, 164,1. MS m/z 464,4 (M+1).

Ejemplo 90

(7R,9aS)-trans-2-benzo[d]isoxazol-3-il-7-(5-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-

5 octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

Siguiendo el procedimiento general descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 72 y usando pirrolidina. La reacción proporcionó 900 mg (68% de rendimiento) de 1-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-pirrolidina. ^1H RMN de diagnóstico(400 MHz, CDCl_3) 1,75-1,78 (m, 4H), 2,45-2,49 (m, 4H), 3,57 (s, 3H), 7,25 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 7,64 (dd, 1H, J = 8,3 y 2,5 Hz), 8,28 (d, 1H, J = 2,1 Hz).

10 A (7R,9aS)-trans-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (215 mg, 0,75 mmol) preparado como en la Etapa 1 del Ejemplo 53 se añaden 2,5 ml de tetrahydrofurano seguidos de 0,94 ml de una solución 1,0 M de terc-butóxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade 1-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-pirrolidina (184 mg, 0,94 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 2 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 223 mg del compuesto del título (67% de rendimiento). ^{13}C RMN de diagnóstico (100 MHz, CDCl_3) 23,6, 27,9, 29,2, 36,4, 48,5, 53,9, 54,2, 54,5, 57,4, 59,0, 60,4, 68,9, 110,7, 110,9, 116,4, 122,3, 122,5, 127,6, 129,7, 139,9, 146,9, 161,3, 163,4, y 164,2. MS m/z 448,1 (M+1)..

20 Ejemplo 91

(7R,9aS)-trans-2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-7-(5-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

Siguiendo el procedimiento general descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 72 y usando pirrolidina. La reacción proporcionó 900 mg (68%) de 1-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-pirrolidina. ^1H RMN de diagnóstico(400 MHz, CDCl_3) 1,75-1,78 (m, 4H), 2,45-2,49 (m, 4H), 3-57 (s, 3H), 7,25 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 7,64 (dd, 1H, J = 8,3 y 2,5 Hz), 8,28 (d, 1H, J = 2,1 Hz).

25 A (7R,9aS)-trans-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (215 mg, 0,75 mmol) preparado como en la Etapa 4 del Ejemplo 1 se añaden 2,5 ml de tetrahydrofurano seguidos de 0,94 ml de una solución 1,0 M de terc-butóxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade 1-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-pirrolidina (184 mg, 0,94 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 2 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 22 mg del compuesto del título (5% de rendimiento). ^1H RMN de diagnóstico(400 MHz, CDCl_3) 1,19 (1H, dq, J = 13,2 y 3,6 Hz), 1,39 (dq, 1H, J = 13,2 y 3,6 Hz), 1,71-2,0 (m, 8H), 2,16-2,21 (m, 3H), 2,49 (dt, 1H, J = 11,6 y 3,2 Hz), 2,61 (m, 2H), 2,85-2,90 (m, 2H), 3,10 (d, 1H, J = 11,2 Hz), 3,29 (dt, 1H, J = 12,0 y 2,8 Hz), 3,57-3,64 (m, 2H), 3,78 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 3,88 (d, 1H, J = 11,6), 4,06 (dd, 1H, J = 10,6 y 7,6 Hz), 4,22 (dd, 1H, J = 10,8 y 5,2 Hz), 6,72 (d, 1H, J = 8,4 Hz),

274-67
-27

7,20-7,23 (m, 2H), 7,33 (dd, 1H, J = 8,4 y 2,0 Hz), 7,39 (dd, 1H, J = 9,2 y 3,6 Hz) y 8,03 (d, 1H, J = 2,0 Hz); MS m/z 466,3 (M+1).

Ejemplo 92

(7R,9aS)-trans-1-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-piperidin-4-ol

A una mezcla bien agitada de (7R,9aS)-trans-[5-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-il]-metanol (120 mg, 0,30 mmol) y trietilamina (0,5 ml, 0,35 mmol) en cloruro de metileno (5 ml), a temperatura ambiente, se añadió cloruro de metanosulfonilo (40 µl, 0,05 mmol). La reacción se agitó seguidamente durante 1 h antes de inactivar con bicarbonato de sodio acuoso al 10% (con la adición de 20 ml de cloruro de metileno). La mezcla de reacción se extrajo con tres partes de 10 ml de cloruro de metileno de reciente aportación. Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de sodio anhidro) y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Una mezcla de reacción que consistía en éster 5-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetílico de ácido (7R,9aS)-trans-metanosulfónico de la etapa previa y 4-hidroxipiperidina (15 mg, 0,15 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se agitó en un vial de 2 dracmas a 50°C durante 12 horas. Después de enfriar, el disolvente se separó y el residuo se purificó por cromatografía rápida para proporcionar 20 mg (80%) del compuesto del título. C¹³ RMN de diagnóstico (100 MHz, CDCl₃) 27,2, 29,2, 34,6, 36,3, 48,5, 50,9, 53,9, 54,4, 59,0, 59,6, 60,4, 68,9, 110,7, 110,9, 116,4, 122,4, 122,5, 129,7, 140,1, 147,2, 161,3, 163,4, 164,2. MS m/z 478,5 (M+1).

Ejemplo 93

(7S,9aS)-cis-1-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-pirrolidin-(R)-3-ol

Siguiendo el procedimiento general descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 72 y usando (R)-3-hidroxi-pirrolidina. La reacción proporcionó 900 mg (68% de rendimiento) de (R)-1-(6-cloropiridin-3-ilmetil)-pirrolidin-3-ol. C¹³ RMN de diagnóstico (100 MHz, CDCl₃) 35,1, 52,5, 56,7, 63,0, 71,4, 124,2, 133,4, 139,6, 149,9, 150,4; MS 213,2 (M+H).

A (7S,9aS)-cis-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (176 mg, 0,61 mmol) preparado como en la Etapa 1 del ejemplo 72 se añaden 2,5 ml de tetrahydrofurano seguidos de 0,77 ml de una solución 1,0 M de terc-butoxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade (R)-1-(6-cloropiridin-3-ilmetil)-pirrolidin-3-ol (163 mg, 0,77 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 2 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extra con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 27 mg del compuesto del título (10% de rendimiento). C¹³ RMN de diagnóstico (100 MHz, CDCl₃)

275 68
228

25,0, 25,2, 33,4, 34,9, 48,4, 52,4, 53,8, 54,4, 56,7, 56,8, 60,6, 62,6, 67,1, 71,2, 110,6, 111,1, 116,4, 122,4, 125,8, 129,7, 140,0, 147,2, 161,3, 163,9, 164,1. MS m/z 464,4 (M+1).

Ejemplo 94

(7R,9aS)-trans-7-(5-azetidín-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

Seguendo el procedimiento general descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 72 y usando hidrocloreuro de azetidina. La reacción proporcionó 200 mg (53% de rendimiento) de 1-(6-cloropiridin-3-ilmetil)-azetidina. ^1H RMN de diagnóstico (400 MHz, CDCl_3) 2,06-2,14 (m, 2H), 3,23 (t, 4H, $J = 7,0$ Hz), 3,55 (s, 2H), 7,27 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,61 (dd, 1H, $J = 8,3$ y 2,5 Hz), 8,26 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz); MS 183,2 (M+H).

A (7R,9aS)-trans-[2-(5-fluoro)-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (95 mg, 0,31 mmol) preparado como en la Etapa 4 del Ejemplo 1 se añaden 2,5 ml de tetrahidrofurano seguidos de 0,39 ml de una solución 1,0 M de terc-butoxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade 1-(6-cloropiridin-3-ilmetil)-azetidina (71 mg, 0,39 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 5 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 68 mg del compuesto del título (49% de rendimiento). ^{13}C RMN de diagnóstico (100 MHz, CDCl_3) 17,7, 27,1, 29,2, 36,3, 48,4, 53,9, 54,3, 55,0, 58,9, 60,3, 60,6, 68,8, 107,4, 107,7, 111,0, 111,4, 111,5, 116,6, 118,0, 118,3, 126,5, 139,6, 146,6, 157,1, 159,5, 160,6, 161,3, 163,3. MS m/z 452,4 (M+1).

Ejemplo 95

(7R,9aS)-trans-{6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]metoxil-piridin-3-ilmetil}-dimetilamina

Seguendo el procedimiento general descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 72 y usando dimetilamina. La reacción proporcionó 194 (36% de rendimiento) de 1-(6-cloropiridin-3-ilmetil)-dimetilamina. ^{13}C RMN de diagnóstico (100 MHz, CDCl_3) 45,5, 60,7, 124,2, 133,6, 139,7, 150,2, 150,4; MS 173,2 (M+H).

A (7R,9aS)-trans-[2-(5-fluoro)-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (78 mg, 0,25 mmol) preparado como en la Etapa 4 del Ejemplo 1 se añaden 1,5 ml de tetrahidrofurano seguidos de 0,32 ml de una solución 1,0 M de terc-butoxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade 1-(6-cloropiridin-3-ilmetil)-dimetilamina (54 mg, 0,32 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 3 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 35 mg del compuesto del título (32% de rendimiento). ^{13}C RMN de diagnóstico (100 MHz, CDCl_3) 27,1, 29,1, 36,3, 45,3, 48,4, 53,8, 54,3, 58,9, 60,3, 60,9, 68,9, 107,4, 107,7, 111,0, 111,4, 111,5, 116,5, 116,6, 118,1, 118,3, 126,9, 140,0, 147,1, 157,1, 159,5, 160,6, 161,3, 163,5. MS m/z 440,4 (M+1).

Ejemplo 96

(7R,9aS)-trans-etil{6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi]-piridin-3-ilmetil}-metilamina

Siguiendo el procedimiento general descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 72 y usando metiletilamina. La reacción proporcionó 1,0 g (87% de rendimiento) de 1-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-metiletilamina. ^1H RMN de diagnóstico (400 MHz, CDCl_3) 1,06 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz), 2,14 (s, 3H), 2,40 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,43 (s, 2H), 7,25 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 7,62 (dd, 1H, $J = 8,2$ y 5,8 Hz); MS (187,2 (M+H)).

A (7R,9aS)-trans-[2-(5-fluoro)-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (82 mg, 0,27 mmol) preparado como en la Etapa 4 del Ejemplo 1 se añaden 1,5 ml de tetrahidrofurano seguidos de 0,34 ml de una solución 1,0 M de terc-butoxido de potasio. La reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade 1-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-metiletilamina (62 mg, 0,34 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 3 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 46 mg del compuesto del título (38% de rendimiento). ^{13}C RMN de diagnóstico (100 MHz, CDCl_3) 12,4, 27,1, 29,1, 36,3, 41,4, 48,4, 50,7, 51,0, 53,8, 54,3, 58,5, 58,9, 60,3, 68,8, 107,3, 107,7, 111,0, 111,4, 111,5, 116,5, 116,6, 118,1, 118,3, 126,9, 140,1, 147,1, 157,1, 159,5, 160,6, 161,3, 163,4. MS m/z 454,5 (M+1).

Ejemplo 97

(7R,9aS)-trans-2-benzo[d]isoxazol-3-il-7-(6-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

Una solución de éster 6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetílico de ácido (7R,9aS)-trans-metanosulfónico (59 mg, 0,13 mmol) preparado como en el Ejemplo 39, Etapa 4 y pirrolidinona (36 mg, 0,5 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se agitó a 50°C durante 8 horas. Después de enfriar, el disolvente se separó y el residuo se purificó por cromatografía rápida para proporcionar el compuesto del título (35 mg, 64%). ^1H RMN de diagnóstico (400 MHz, CDCl_3) 1,16-1,23 (m, 1H), 1,32-1,42 (m, 1H), 1,69-1,72 (m, 1H), 1,86-1,95 (m, 4H), 2,14-2,20 (m, 2H), 2,45-2,51 (m, 1H), 2,79-3,06 (m, 5H), 3,08-3,10 (m, 1H), 3,25-3,32 (m, 1H), 3,79-3,87 (m, 4H), 3,96 (d, 1H, $J = 12,8$ Hz), 4,04 (dd, 1H, $J = 10,8$ y 7,5 Hz), 4,20 (dd, 1H, $J = 10,8$ y 5,4 Hz), 6,59 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz), 7,01 (d, 1H, $J = 6,6$ Hz), 7,16-7,21 (m, 2H), 7,41-7,52 (m, 2H), y 7,66 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz). MS m/z 448,3 (M+1).

Ejemplo 98

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetil]-bencilamina

Una solución de éster 6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetílico de ácido (7R,9aS)-trans-metanosulfónico (55 mg, 0,14 mmol) preparado como en el Ejemplo 40, Etapa 4 y bencilamina (54 mg, 0,5 mmol) en acetonitrilo (3 ml)

277 70
230

se agitó a 90°C durante 12 horas. Después de enfriar, el disolvente se separó y el residuo se purificó por cromatografía rápida para proporcionar el compuesto del título (16 mg, 24%). C¹³ RMN de diagnóstico (100 MHz, CDCl₃) 27,2, 29,1, 36,3, 48,5, 53,3, 53,8, 54,3, 59,0, 60,4, 68,7, 109,2, 110,7, 115,0, 122,3, 122,5, 127,3, 128,5, 128,6, 129,7, 139,2; MS m/z 484,3 (M+1).

5

Ejemplo 99

(7R,9aS)-trans-2-benzo[d]isoxazol-3-il-7-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

Una solución de éster 6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetílico de ácido (7R,9aS)-trans-metanosulfónico (0,13 mmol, 59 mg) preparado como en el Ejemplo 40, Etapa 4 y morfolina (44 mg, 0,5 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se agitó a 50°C durante 12 horas. Después de enfriar, el disolvente se separó y el residuo se purificó por cromatografía rápida para proporcionar el compuesto del título (29 mg, 51%). H¹ RMN de diagnóstico (400 MHz, CDCl₃) 1,61-1,25 (m, 1H), 1,30-1,39 (m, 1H), 1,65-1,78 (m, 1H), 1,81-1,95 (m, 1H), 1,98-2,15 (m, 1H), 2,20-2,40 (m, 2H), 2,50-2,60 (m, 4H), 2,81-3,01 (m, 2H), 3,01-3,17 (m, 1H), 3,20-3,41 (m, 1H), 3,59 (s, 2H), 3,71-3,74 (m, 4H), 3,87 (d, 1H, J = 12,5 Hz), 3,98 (d, 1H, J = 12,9 Hz), 4,04 (dd, 1H, J = 10,4 y 8,1 Hz), 4,19 (dd, 1H, J = 10,8 y 5,4 Hz), 6,56 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 6,96 (d, 1H, J = 6,5 Hz), 7,18-7,21 (m, 2H), 7,42-7,52 (m, 3H), 7,65 (d, 1H, J = 6,9 Hz); MS m/z 464,3 (M+1).

15

Ejemplo 100

(7R,9aS)-trans-2-benzo[d]isoxazol-3-il-7-(5-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

Una solución de éster 5-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetílico de ácido (7R,9aS)-trans-metanosulfónico (0,25 mmol, 50 mg) preparado como en el Ejemplo 19, Etapa 4 y morfolina (63 mg, 0,75 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se agitó a 50°C durante 12 horas. Después de enfriar, el disolvente se separó y el residuo se purificó por cromatografía rápida para proporcionar el compuesto del título (31 mg, 26%). H¹ RMN de diagnóstico (400 MHz, CDCl₃) 1,16-1,19 (m, 1H), 1,23-1,28 (m, 1H), 1,70-1,80 (m, 1H), 1,93-2,05 (m, 3H), 2,20-2,39 (m, 2H), 2,39-2,45 (m, 4H), 2,50-2,60 (m, 1H), 2,79-3,02 (m, 2H), 3,05-3,10 (m, 1H), 3,20-3,45 (m, 2H), 3,68-3,72 (m, 4H), 3,89 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 3,98 (d, 1H, J = 12,4 Hz), 4,05 (dd, 1H, J = 10,4 y 5,5 Hz), 4,22 (dd, 1H, J = 10,3 y 5,4 Hz), 6,15 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,21-7,24 (m, 1H), 7,44-7,52 (m, 2H), 7,57 (dd, 1H, J = 8,7 y 2,1 Hz), 7,68 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 8,00 (d, 1H, J = 2,1 Hz) MS m/z 464,3 (M+1).

25

30

Ejemplo 101

(7R,9aS)-trans-benzo[d]isoxazol-3-il-7-(5-piperidin-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

35

Una solución de éster 5-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetílico de ácido (7R,9aS)-trans-metanosulfónico (0,49 mmol, 249 mg) preparado como en el Ejemplo 19, Etapa 4 y piperidina (125 mg, 1,47 mmol) en acetonitrilo (2 ml)

278 H
157

se agitó a 50°C durante 12 horas. Después de enfriar, el disolvente se separa y el residuo se purifica por cromatografía rápida para proporcionar el compuesto del título (35 mg, 16%). C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$) 27,1, 29,2, 36,6, 48,5, 53,9, 54,3, 54,4, 59,0, 60,4, 68,9, 110,7, 122,3, 129,7; MS m/z 462,4 (M+1).

5

Ejemplo 102

(7R,9aS)-trans-[(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-diisopropil-amina

A una solución de éster 5-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido[d]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetílico de ácido (7R,9aS)-trans-metanosulfónico (0,13 mmol, 59 mg) preparada como en el Ejemplo 19, Etapa 4 y diisopropilamina (50 mg, 0,5 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se agitó a 80°C durante 8 horas. Después de enfriar, el disolvente se separa y el residuo se purifica por cromatografía rápida para proporcionar el compuesto del título (13 mg, 22%). H^1 RMN de diagnóstico (400 MHz, $CDCl_3$) 0,97(d, 12H, J = 6,6 Hz), 1,15-1,21 (m, 1H), 1,25-1,60 (m, 3H), 1,65-1,75 (m, 1H), 1,85-1,97 (m, 2H), 2,10-2,21 (m, 2H), 2,40-2,51 (m, 1H), 2,85-2,98 (m, 4H), 3,07-3,39 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,85 (0,1H, J = 12,1 Hz), 3,94-4,04 (m, 2H), 4,18 (dd, 1H, J = 10,4 y 5,4 Hz), 6,63 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,17-7,21 (m, 2H), 7,41-7,47 (m, 2H), 7,56 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 8,01 (s, 1 H); MS m/z 478,4 (M+1).

15

Ejemplo 103

(7R,9aS)-trans-2-benzo[d]isoxazol-3-il-7-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-iloximetil]-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

20

Una solución de éster 5-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetílico de ácido (7R,9aS)-trans-metanosulfónico (0,13 mmol, 57% mg) preparado como en el Ejemplo 19, Etapa 4 y N-metilpiperazina (60 mg, 0,5 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se agitó a 90°C durante 12 horas. Después de enfriar, el disolvente se separa y el residuo se purifica por cromatografía rápida para proporcionar el compuesto del título (3 g, 5%). H^1 RMN de diagnóstico (400 MHz, $CDCl_3$) 3,86 (d, 1H, J = 12,4 Hz), 3,92 (d, 1H, J = 13,2 Hz), 4,03 (dd, 1H, J = 10,4 y 7,5 Hz), 4,21 (dd, 1H, J = 10,8 y 5,4 Hz), 6,67 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,17-7,21 (m, 2H), 7,42-7,53 (m, 2H), 7,66 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,97 (d, 1H, J = 2,1 Hz); MS m/z 477,4 (M+1).

25

Ejemplo 104

(7S,9aS)-cis-2-benzo[d]isoxazol-3-il-7-(5-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

30

Siguiendo el procedimiento general descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 72 y usando pirrolidina. La reacción proporcionó 900 mg (68% de rendimiento) de 1-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-pirrolidina. H^1 RMN de diagnóstico (400 MHz, $CDCl_3$) 1,75-1,78 (m, 4H), 2,45-2,49 (m, 4H), 3,57 s, 3H), 7,25 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 7,64 (dd, 1H, J = 8,3 y 2,5 Hz), 8,28 (d, 1H, J = 2,1 Hz).

35

A (7S,9aS)-cis-[2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-il]-metanol (574 mg, 2,0 mmol) preparado como en la Etapa 1 del Ejemplo 72 se añaden 5 ml de tetrahydrofurano seguidos de 2,0 ml de una solución 1,0 M de terc-butoxido de potasio. La reacción se

calienta durante 30 minutos a 50°C y se añade 1-(6-cloro-piridin-3-imetil)-pirrolidina (184 mg, 0,94 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 2 h y se inactiva con 5 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 143 mg del compuesto del título (16% de rendimiento). C^{13} RMN de diagnóstico (100 MHz, $CDCl_3$) 23,6, 25,0, 25,2, 33,5, 48,4, 53,8, 54,1, 54,4, 56,7, 57,3, 60,6, 67,0, 110,7, 110,8, 122,3, 122,4, 129,6, 139,9, 147,0; MS m/z 448,3 (M+1).

Ejemplo 105

(7S,9aS)-cis-2-benzo[d]isoxazol-3-il-7-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-

octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

Una solución de éster 6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetílico de ácido (7S,9aS)-cis-metanosulfónico (0,07 mmol, 35 mg) preparado de una manera similar al trans-mesilato del Ejemplo 40, Etapa 4 y morfolina (50 mg, 0,5 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se agitó a 90°C durante 12 horas. Después de enfriar, el disolvente se separa y el residuo se purifica por cromatografía rápida para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 31%). MS m/z 464,3 (M+1).

Ejemplo 106

(7S,9aS)-cis-2-benzo[d]isoxazol-3-il-7-(6-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-

octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

Una solución de éster 6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetílico de ácido (7S,9aS)-cis-metanosulfónico (0,22 mmol, 104 mg) preparado de una manera similar al trans-mesilato del Ejemplo 40, Etapa 4 y pirrolidina (71 mg, 1,0 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se agitó a 90°C durante 4 horas. Después de enfriar, el disolvente se separa y el residuo se purifica por cromatografía rápida para proporcionar el compuesto del título (34 mg, 35%). H^1 RMN de diagnóstico (400 MHz, $CDCl_3$) 1,42-1,48 (m, 3H), 1,58-1,61 (m, 1H), 1,86-1,91 (m, 5H), 2,01-2,20 (m, 2H), 2,76 (dd, 1H, J = 11,6 y 4,7 Hz), 2,35-2,42 (m, 1H), 2,72-2,93 (m, 6H), 3,20-3,27 (m, 1H), 3,76-3,81 (m, 3H), 3,91 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 4,40-4,49 (m, 2H), 6,62 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 7,03 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,16-7,20 (m, 2H), 7,45-7,47 (m, 2H), 7,51-7,55 (m, 1H), 7,66 (d, 1H, J = 7,9 Hz); MS m/z 448,3 (M+1).

Ejemplo 107

(7R,9aS)-trans-2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-7-(6-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-2-

iloximetil)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

Una solución de éster 6-(2-(5-fluoro)-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetílico de ácido (7S,9aS)-cis-metanosulfónico (58 mg, 0,12 mmol) preparado como en el Ejemplo 1, Etapa 4 y pirrolidina (50 mg, 0,5 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se agitó a 80°C durante 12 horas. Después de enfriar, el disolvente se separa y el residuo se purifica por cromatografía rápida para proporcionar el compuesto del título (24 mg, 43%). H^1 RMN de diagnóstico (400 MHz, $CDCl_3$) 1,17-1,23 (m, 1H), 1,35-1,42 (m, 1H), 1,72 (d, 1H, J =

280 73
233

13,0 Hz), 1,89-1,98 (m, 5H), 2,13-2,21 (m, 2H), 2,46 (dt, 1H, J = 11,5 y 2,2 Hz), 2,82-2,87 (m, 5H), 3,07 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 3,23-3,29 (m, 1H), 3,76 (dd, 1H, J = 12,4 y 2,4 Hz), 3,83-3,87 (m, 3H), 4,05 (dd, 1H, J = 8,6 y 7,5 Hz), 4,21 (dd, 1H, J = 10,8 y 5,4 Hz), 6,61 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,03 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 7,20 (dd, 1H, J = 8,7 y 2,6 Hz), 7,29 (dd, 1H, J = 8,3 y 2,6 Hz), 7,31 (dd, 1H, J = 9,1 y 4,2 Hz), 7,54 (dd, 1H, J = 7,9 y 7,5 Hz); MS m/z 466,4 (M+1).

Ejemplo 108

(7R,9aS)-trans-2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-7-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

Una solución de éster 6-(2-(5-fluoro)-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetílico de ácido (7S,9aS)-cis-metanosulfónico (0,16 mmol, 80 mg) preparado como en el Ejemplo 1, Etapa 4 y morfolina (75 mg, 0,5 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se agitó a 60°C durante 12 horas. Después de enfriar, el disolvente se separa y el residuo se purifica por cromatografía rápida para proporcionar el compuesto del título (18 mg, 23%). ¹H RMN de diagnóstico(400 MHz, CDCl₃) 1,16-1,21 (m, 2H), 1,60-2,12 (m, 1H), 1,80-2,25 (m, 4H), 2,41-2,60 (m, 5H), 2,81-2,95 (m, 2H), 3,02-3,09 (m, 1H), 3,21-3,39 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,71 (3,88 (m, 4H), 3,86 (d, 1H, J = 12,8 Hz), 4,01-4,09 (m, 2H), 4,19 (dd, 1H, J = 10,3 y 5,4 Hz), 6,56 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,96 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 7,18-7,23 (m, 1H), 7,28-7,31 (m, 1H), 7,36 (dd, 1H, J = 9,2 y 4,2 Hz), 7,51 (dd, 1H, J = 8,3 y 7,5 Hz); MS m/z 482,3 (M+1).

Ejemplo 109

(7R,9aS)-trans-{6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi]-piridin-2-ilmetil}-(2-morfolin-4-ilmetil)-amina

Una solución de éster 6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetílico de ácido (7R,9aS)-trans-metanosulfónico (0,16 mmol, 80 mg) preparado como en el Ejemplo 39, Etapa 4 y 4-(2-aminoetil)morfolina (75 mg, 0,5 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se agitó a 60°C durante 7 horas. Después de enfriar, el disolvente se separa y el residuo se purifica por cromatografía rápida para proporcionar el compuesto del título (18 mg, 22%). ¹H RMN de diagnóstico(400 MHz, CDCl₃) 3,64-3,88 (m, 7H), 4,06 (dd, 1H, J = 10,8 y 7,4 Hz), 4,18 (dd, 1H, J = 10,8 y 5,4 Hz), 6,60 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,83 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 7,18-7,23 (m, 1H), 7,30 (dd, 1H, J = 8,3 y 2,5 Hz), 7,36 (dd, 1H, J = 9,2 y 4,2 Hz), 7,51 (dd, 1H, J = 7,9 y 7,1 Hz); MS m/z 525,4 (M+1).

Los siguientes compuestos preferidos se observó representativamente que exhibían un valor de K_i de aproximadamente 20 nM o menos para al menos dos de los siguientes receptores: D2, 5HT1B y 5HT2A o un valor de K_i efectivo de aproximadamente 10 nM o menos para cada uno de dichos receptores

(7R,9aS)-trans-2-benzo[d]isoxazol-3-il-7-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

(7R,9aS)-trans-2-benzo[d]isoxazol-3-il-7-(5-piperidin-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

258 74
c39

(7R,9aS)-trans-2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-7-(5-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-dietilamina

5 (7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-dimetilamina

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-etil-metilamina

10 (7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-(2-metoxi-1-metiletil)-amina

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-(2-metoxietil)-metilamina

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-ciclopentil-metilamina

15 (7R,9aS)-trans-7-(5-azetidin-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

(7R,9aS)-trans-2-benzo[d]isoxazol-3-il-7-[5-(2-metil-aziridin-1-ilmetil)-piridin-2-iloximetil]-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

20 (7R,9aS)-trans-2-benzo[d]isoxazol-3-il-7-[5-(2-metoximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-2-iloximetil]-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-terc-butilamina

(7S,9aS)-cis-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-etil-metilamina

25 (7S,9aS)-cis-7-(5-azetidin-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetil]-dimetilamina

30 (7R,9aS)-trans-ciclohexil-{6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi]-piridin-2-ilmetil}-amina

(7R,9aS)-trans-2-(etil-{6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi]-piridin-2-ilmetil}-amino)-etanol

(7R,9aS)-trans-7-[6-(2,6-dimetil-piperidin-1-ilmetil)-piridin-2-iloximetil]-2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

35 (7R,9aS)-trans-(1,2-dimetil-propil)-{6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi]-piridin-2-ilmetil}-amina

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetil]-(2-metoxietil)-metilamina

282 75
23

(7R,9aS)-trans-1-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-(S)-pirrolidin-3-ol

(7R,9aS)-trans-1-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-(R)-pirrolidin-3-ol

5 (7R,9aS)-trans-2-benzo[d]isoxazol-3-il-7-[5-(2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-2-iloximetil]-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

(7R,9aS)-trans-1-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-piperidin-4-ol

10 (7R,9aS)-trans-ciclopropil-{6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi]-piridin-2-ilmetil}-amina

(7R,9aS)-trans-ciclopropilmetil-{6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi]-piridin-2-ilmetil}-amina

(7R,9aS)-trans-2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-7-[6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-iloximetil]-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

15 (7R,9aS)-trans-2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-7-(6-piperidin-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

(7R,9aS)-trans-{6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi]-piridin-2-ilmetil}-dimetil-amina

20 (7R,9aS)-trans-{6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi]-piridin-2-ilmetil}-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amina

(7R,9aS)-trans-7-[6-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-2-iloximetil]-2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin

(7R,9aS)-trans-{6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi]-piridin-2-ilmetil}-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-amina

25 (7R,9aS)-trans-{6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi]-piridin-2-ilmetil}pirrolidin-1-il-amina

(7R,9aS)-trans-7-(6-azepan-1-ilmetil-piridin-2-iloxi-metil)-2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

30 (7S,9aS)-cis-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-ciclohexil-metilamina

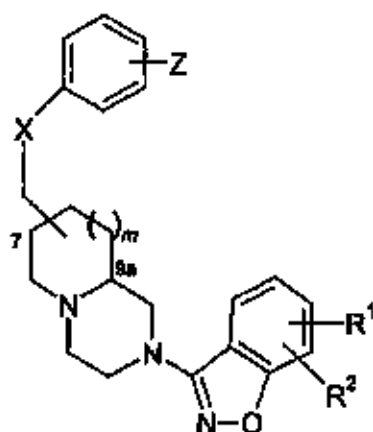
(7R,9aS)-trans-1-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetil]-(S)-pirrolidin-3-ol

(7R,9aS)-trans-1-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetil]-(R)-pirrolidin-3-ol

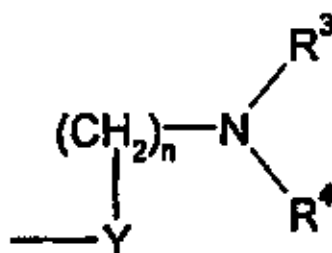
35 (7R,9aS)-trans-2-benzo[d]isoxazol-3-il-7-(6-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, que tiene la fórmula



o su enantiómero (R) o (S), o sus isómeros cis o trans, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo o de cualquiera de los que anteceden, en la que m es 0 ó 1; Z es



en donde X es oxígeno o NR en donde R es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆);

Y es metileno, donde n es 0, 1 ó 2; u oxígeno, nitrógeno o azufre, en donde n es 2, 3 ó 4;

R¹ y R² son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) o alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), y uno cualquiera de estos grupos puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más halógenos;

R³ y R⁴ son cada uno independientemente hidrógeno, un grupo alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇) o un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros, y uno cualquiera de estos grupos puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más de cualquiera de los siguientes: alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), alcoxi (C₁-C₄), arilo (C₆-C₁₀), un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros, amino, halógeno o hidroxilo; o

R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman:

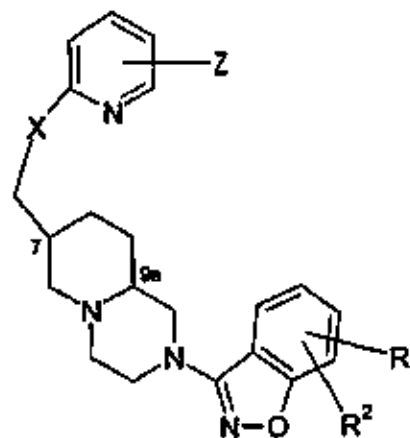
(i) un anillo monocíclico opcionalmente insaturado de 3 a 7 miembros; o

(ii) un anillo policíclico opcionalmente insaturado de 4 a 10 miembros, en el que dicho anillo monocíclico o policíclico tiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre,

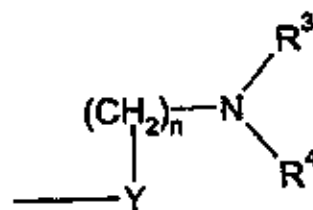
en donde cualquiera de dichos anillos (i) o (ii) puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más grupos alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), arilo (C₆-C₁₀), aralquilo (C₇ a C₁₃), heteroarilo de 5 a 10 miembros, hidroxil, amino, ciano o halógeno; con la condición que en cualquier anillo formado por NR³R⁴:

- 5 (a) no hay más de un átomo de oxígeno por anillo
- (b) no hay motivos hidroxil, alcoxi, alcoxialquil, ciano, amino o alquilamino unidos directamente a un átomo de nitrógeno de cualquier anillo; y
- (c) ningún átomo de carbono del anillo que esté unido a otro carbono del anillo a través de un doble enlace y ninguna parte del sistema de anillos aromáticos puede estar
- 10 unida a un átomo de oxígeno del anillo o un átomo de nitrógeno del anillo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la estructura:



en el que Z es



X es oxígeno;

Y es metileno, donde n es 0;

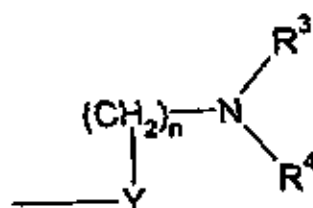
R¹ y R² son cada uno independientemente hidrógeno o halógeno;

R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forma:

- (i) un anillo monocíclico saturado, de 3 a 7 miembros, donde dicho anillo monocíclico tiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y
- 25 sulfuro, y donde dicho anillo (i) puede estar no sustituido o sustituido con uno o más alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquil(C₁-C₄) o grupos hidroxil.

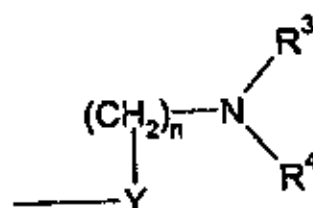
286 79
2:31

3. El compuesto de la reivindicación 1 ó la reivindicación 2, en el que Z es



5 en donde Y es metileno; X es oxígeno; n es 0; R¹ es hidrógeno, R² es hidrógeno; y R³ y R⁴ conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman i) un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros no aromático saturado, y dicho anillo i) está sin sustituir o sustituido con uno o más grupos alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄) o hidroxilo.

4. El compuesto de la reivindicación 1 ó la reivindicación 2, en el que Z es



10

15 en donde Y es metileno; X es oxígeno; n es 0; R¹ es hidrógeno, R² es hidrógeno; y R³ y R⁴ conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros sin sustituir, donde dicho anillo heterocíclico, además del átomo de nitrógeno al que R³ y R⁴ están unidos, tiene un átomo adicional de nitrógeno, azufre u oxígeno.

20 5. El compuesto de la reivindicación 1 ó la reivindicación 2, en el que R² es halógeno, y R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo monocíclico saturado de 3 a 7 miembros, donde dicho anillo monocíclico que puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más grupos fenilo, alquilo (C₁-C₃) o alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄).

6. El compuesto de la reivindicación 1 ó la reivindicación 2, en el que dicho compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 25 (7R,9aS)-trans-2-benzo[d]isoxazol-3-il-7-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina
- (7R,9aS)-trans-2-benzo[d]isoxazol-3-il-7-(5-piperidin-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina
- (7R,9aS)-trans-2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-7-(5-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

287 80
96

(7R,9aS)-trans-7-(5-azetidin-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

(7R,9aS)-trans-2-benzo[d]isoxazol-3-il-7-[5-(2-metil-aziridin-1-ilmetil)-piridin-2-iloximetil]-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

5 (7R,9aS)-trans-2-benzo[d]isoxazol-3-il-7-[5-(2-metoximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-2-iloximetil]-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

(7S,9aS)-cis-7-(5-azetidin-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

10 (7R,9aS)-trans-7-[6-(2,6-dimetil-piperidin-1-ilmetil)-piridin-2-iloximetil]-2-(5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

(7R,9aS)-trans-1-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-(S)-pirrolidin-3-ol

(7R,9aS)-trans-1-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-(R)-pirrolidin-3-ol

15 (7R,9aS)-trans-2-benzo[d]isoxazol-3-il-7-[5-(2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-2-iloximetil]-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

(7R,9aS)-trans-1-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-piperidin-4-ol

20 (7R,9aS)-trans-2-(5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-7-[6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-iloximetil]-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

(7R,9aS)-trans-2-(5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-7-(6-piperidin-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

(7R,9aS)-trans-7-[6-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-2-iloximetil]-2-(5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

25 (7R,9aS)-trans-7-(6-azepan-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-2-(5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin

(7R,9aS)-trans-1-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetil]-(S)-pirrolidin-3-ol

30 (7R,9aS)-trans-1-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetil]-(R)-pirrolidin-3-ol

(7R,9aS)-trans-2-benzo[d]isoxazol-3-il-7-(6-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

(7R,9aS)-trans-2-benzo[d]isoxazol-3-il-7-(5-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

35 (7S,9aS)-cis-2-benzo[d]isoxazol-3-il-7-(5-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

(7R,9aS)-trans-1-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-pirrolidin-3-ol

228 81
201

(7R,9aS)-trans-7-(5-azepan-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

(7S,9aS)-cis-2-benzo[d]isoxazol-3-il-7-(5-piperidin-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

5 (7S,9aS)-cis-2-benzo[d]isoxazol-3-il-7-[5-(2-metil-azeiridin-1-ilmetil)-piperidin-2-iloximetil]-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

(7R,9aS)-trans-1-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetil]-pirrolidin-3-ol

10 (7S,9aS)-cis-1-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-pirrolidin-(S)-3-ol

(7S,9aS)-cis-1-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-pirrolidin-(R)-3-ol

(7R,9aS)-trans-7-(5-azetidin-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

15 (7S,9aS)-cis-2-benzo[d]isoxazol-3-il-7-(6-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina

(7R,9aS)-trans-2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-7-(6-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-2-iloximetil)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazina.

20 7. El compuesto de la reivindicación 1 donde dicho compuesto es seleccionado entre el grupo que consiste de:

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-dietilamina

25 (7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-dimetilamina

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-etil-metilamina

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-(2-metoxi-1-metiletil)-amina

30 (7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-(2-metoxietil)-metilamina

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-terc-butilamina

35 (7S,9aS)-cis-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-ilmetil]-etil-metilamina

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetil]-dimetilamina

(7R,9aS)-trans-ciclohexil-{6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-

269 82
202

a]pirazin-7-ilmetoxi]-piridin-2-ilmetil}-amina

(7R,9aS)-trans-2-(etil-{6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-

a]pirazin-7-ilmetoxi]-piridin-2-ilmetil}-amino)-etanol

(7R,9aS)-trans-(1,2-dimetil-propil)-{6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-

5 [1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi]-piridin-2-ilmetil}-amina

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-

piridin-2-ilmetil]-(2-metoxietil)-metilamina

(7R,9aS)-trans-ciclopropil-{6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-

a]pirazin-7-ilmetoxi]-piridin-2-ilmetil}-amina

10 (7R,9aS)-trans-ciclopropilmetil-{6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-

[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi]-piridin-2-ilmetil}-amina

(7R,9aS)-trans-{6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-

ilmetoxi]-piridin-2-ilmetil}-dimetil-amina

(7R,9aS)-trans-{6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-

15 ilmetoxi]-piridin-2-ilmetil}-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amina

(7R,9aS)-trans-{6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-

ilmetoxi]-piridin-2-ilmetil}pirrolidin-1-il-amina

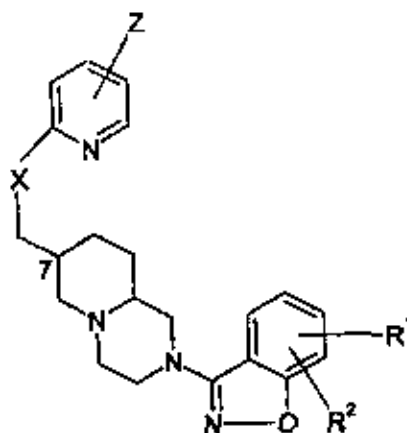
(7S,9aS)-cis-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-

piridin-3-ilmetil]-ciclohexil-metilamina

20 (7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-

piridin-2-ilmetil]-bencilamina.

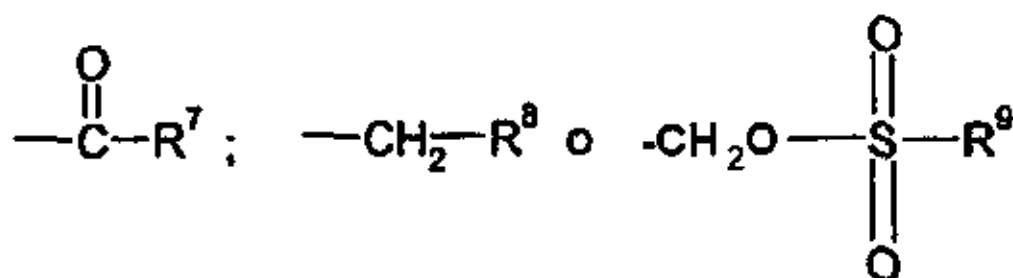
8. Un compuesto de fórmula:



25 o un enantiómero (R) o (S) del mismo, o su isómero cis o trans,

en la que X es oxígeno o NR, en donde R es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆);

R¹ y R² son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) o alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), y uno cualquiera de estos grupos puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más halógenos; y



en donde R^7 es hidrógeno o alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_3$); R^8 es hidrógeno, hidroxí o alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_3$); y R^9 es alquil ($\text{C}_1\text{-C}_3$).

5 9. El compuesto de la reivindicación 8, en el que dicho compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

éster metílico de ácido (7R,9aS)-trans-6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)nicotínico;

10 (7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)piridin-3-il]metanol;

éster 6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetílico de ácido (7R,9aS)-trans-metanosulfónico;

éster 6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi]piridin-2-ilmetílico de ácido (7R,9aS)-trans-metanosulfónico;

15 éster metílico de ácido (7R,9aS)-trans-6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-3-carboxílico;

(7R,9aS)-trans-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)piridin-2-il]metanol;

20 (7R,9aS)-trans-[6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi]piridin-2-il]-metanol;

éster metílico de ácido (7R,9aS)-trans-6-[2-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi]-piridin-2-carboxílico;

éster metílico de ácido (7S,9aS)-cis-6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico;

25 (7S,9aS)-cis-[6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-il]-metanol;

éster 6-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-ilmetílico de ácido (7S,9aS)-cis-metanosulfónico;

30 éster metílico de ácido (7R,9aS)-trans-5-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico;

(7R,9aS)-trans-[5-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-2-il]-metanol; y

éster 5-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-octahidro-pirido-[1,2-a]pirazin-7-ilmetoxi)-piridin-7-ilmetílico de ácido (7R,9aS)-trans-metanosulfónico.

241 84
241

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

11. Un compuesto que tiene actividad de unión para receptores D2 y 5HT1B, en el que la relación de actividad inhibidora de D2:5HT1B es aproximadamente 20 o menos.

12. Un compuesto, que tiene una actividad de unión efectiva para cada uno de los receptores D2 humano, 5HT1B humano y 5HT2A humano, en el que dicha actividad de unión efectiva comprende una K_i efectiva in vivo de no más de 20 nM en cada uno de dichos receptores D2 y 5HT2A y no más de 5 nM en el receptor 5HT1B.

13. Un método para tratar uno o más trastornos del sistema nervioso central, que comprende administrar a un mamífero que necesita este tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y 12.

14. Un método para tratar uno o más trastornos del sistema nervioso central, que comprende administrar a un mamífero que necesita este tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene un antagonismo de al menos 80%, o un agonista inverso para cada uno de los receptores D2, 5HT1B y 5HT2A.

15. Un método para tratar uno o más trastornos del sistema nervioso central, que comprende administrar a un mamífero que necesita este tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor D2, 5HT1B que tiene una actividad inhibidora eficaz con una K_i eficaz in vivo de no más de 15 nM en cada uno de dichos receptores.

16. Un método para tratar un trastorno, seleccionado entre esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastorno de la personalidad de tipo paranoide, trastorno de la personalidad de tipo esquizoide, trastorno de pánico, fobias, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos de estrés, trastorno de ansiedad generalizado, trastornos del movimiento que incluyen la enfermedad de Huntington, disquinesia asociada con terapia de agonistas de dopamina, enfermedad de Parkinson, síndrome de piernas inquietas, dependencias de sustancias químicas, trastornos que comprenden como un síntoma del mismo una deficiencia en la percepción, demencia, trastornos y episodios de ánimo en un mamífero; ansiedad o trastornos psicóticos incluida la esquizofrenia, de tipo paranoide,

29/2 85 205

- desorganizado, catatónico, indiferenciado o residual; trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo de tipo delirante o de tipo depresivo; trastorno delirante; psicosis inducidas por el alcohol, anfetaminas, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, opiáceos o fenciclidina; trastorno de la personalidad de tipo paranoide; y trastorno de la personalidad de tipo esquizoide, trastorno de pánico; agorafobia; una fobia específica; fobia social; trastorno obsesivo-compulsivo; trastorno de estrés post-traumático; trastorno de estrés agudo; dependencias de sustancias químicas: por adicción al alcohol, anfetaminas, cocaína, opiáceos o nicotina; trastornos que comprenden, como un síntoma de los mismos, una deficiencia en la percepción, un funcionamiento anormal en uno más aspectos cognoscitivos; una deficiencia de la memoria, intelecto o aprendizaje y capacidad lógica, en un individuo particular con relación a otros individuos dentro de la misma población de edad general, reducción en cualquier funcionamiento particular del individuo en uno o más aspectos cognoscitivos, declive cognoscitivo relacionado con la edad; demencia, enfermedad de Alzheimer, demencia por infarto múltiple, demencia alcohólica u otra demencia relacionada con drogas, demencia asociada con tumores intracraneales o trauma cerebral, demencia asociada con la enfermedad Huntington o enfermedad de Parkinson o demencia relacionada con el SIDA; demencia relacionada con Alzheimer, delirio; trastorno amnésico; trastorno de estrés post-traumático; retraso mental; un trastorno del aprendizaje, por ejemplo, trastorno de lectura, trastorno de matemáticas o un trastorno de la expresión escrita; trastorno de déficit de atención/hiperactividad; y el declive cognoscitivo relacionado con la edad; trastornos del ánimo o episodios de ánimo; episodio depresivo principal de tipo leve, moderado o grave, un episodio del ánimo maníaco o mixto, un episodio del ánimo hipomaniaco; un episodio depresivo con características atípicas; un episodio depresivo con características melancólicas; un episodio depresivo con características catatónicas; un episodio del ánimo con aparición en el post-parto; depresión de post-apoplejía; trastorno depresivo principal; trastorno distímico; trastorno depresivo menor; trastorno disfórico premenstrual; trastorno depresivo post-psicótico de esquizofrenia; un trastorno depresivo principal superpuesto a un trastorno psicótico; trastorno delirante o esquizofrenia; un trastorno bipolar, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno ciclotímico, trastornos sometidos a tratamiento por la inhibición de cualquiera o la totalidad de los receptores D2, 5HT1B y 5HT2A; hipertensión, depresión, depresión en pacientes de cáncer, depresión en pacientes de Parkinson, depresión de post-infarto de miocardio, depresión sintomática subsindromal, depresión en mujeres estériles, depresión pediátrica, depresión principal, depresión de episodio único, depresión recurrente, depresión inducida por el abuso de menores y depresión de post-parto, trastorno de ansiedad generalizado, fobia; agorafobia, fobia social y fobias simples, síndrome de estrés post-traumático, trastorno de la personalidad de evitación, eyaculación precoz, trastornos de la alimentación, anorexia nerviosa y bulimia nerviosa, obesidad, dependencias de sustancias químicas, adicciones al alcohol, cocaína, heroína, fenobarbital, nicotina y benzodiazepinas, cefalea en racimos, migraña, dolor, enfermedad de Alzheimer, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, trastornos de la memoria, demencia, trastornos amnésicos y declive cognoscitivo rela-

~~743~~ 86
196

- cionado con la edad (ARCD), enfermedades de Parkinson, demencia en la enfermedad de Parkinson, parkinsonismo de inducción neuroléptica y disquinesias tardías, trastornos endocrinos, hiperprolactinemia, vasoespasmo, vasoespasmo en la vasculatura cerebral, ataxia cerebelar, trastornos del tracto gastrointestinal que incluyen cambios en la movilidad y secreción, síntomas negativos
- 5 de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno obsesivo-compulsivo, manía, síndrome premenstrual, síndrome de fibromialgia, incontinencia por estrés, síndrome Tourette, tricotilomanía, cleptomanía, impotencia masculina, cáncer, carcinoma de pulmón de células pequeñas, hemicrania paroxismal crónica y cefalea asociada con trastornos vasculares, que comprende administrar a un mamífero que necesita este tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz del
- 10 compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y 12.

DERIVADOS AZABICÍCLICOS DE PIRIDILOXIMETILO Y BENCISOXAZOL

Resumen de la descripción

5 Un compuesto azabíclico sustituido de aminometilpiridiloximetilo/bencisoxazol, una composición farmacéutica que comprende el mismo y un método para tratar uno o más trastornos del CNS u otros, que incluye el tratamiento concurrente de trastornos como esquizofrenia y depresión.